

K Eckhardt

Mainx 1983



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555010_0018

Aus dem Institut für Anaesthesiologie
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Veränderungen ausgewählter Streßparameter
nach Ketamininjektion und Operation am
Auge unter Ketaminanaesthesie.

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Würde des Doktors der
Medizin der Johannes Gutenberg-Universität
in Mainz dem Fachbereich Medizin vorgelegt

von Klemens Eckhardt
aus Martinshöhe

Mainz, 1981

Dekan : Professor Dr. Dr. W. Ketterl

1. Gutachter: Priv.-Dozent Dr. med. habil. W. Abdulla

2. Gutachter: Professor Dr. med. J. Gärtner

Tag der mündlichen Prüfung: 6. Juli 1983

I n h a l t s v e r z e i c h n i s

- I) Einleitung und Problemstellung
- II) Pharmakologische Vorbemerkungen
 - A) Geschichtliche Entwicklung
 - B) Physikalisch-chemische Eigenschaften
 - C) Pharmakokinetik
 - D) Pharmakologische Wirkungen auf die
verschiedenen Organsysteme: 1) Herz-Kreislauf
2) Atmung und Lunge
3) Leber und Niere
4) Zentralnervensystem
 - E) Klinische Wertung
- III) Methodik
- IV) Statistische Auswertung und Ergebnisse
- V) Diskussion
- VI) Zusammenfassung
- VII) Abbildungen und Tabellen
- VIII) Literaturverzeichnis
- IX) Dankwort
- X) Lebenslauf

Einleitung und Problemstellung

=====

Einfluß von Ketamin war bereits Gegenstand verschiedener Untersuchungen. Da die Ergebnisse dieser Untersuchungen jedoch unterschiedlich waren, schien es sinnvoll, durch eine umfassendere Untersuchung sowohl die Funktionsänderungen des sympatho-adrenalen-Systems als auch des Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindensystems zu erfassen. Eine parallele Bestimmung des Somatotropen Hormons und der Insulinspiegel im Plasma könnten in diesem Zusammenhang einen weiteren Einblick in die komplexen Änderungen des Endokriniums ermöglichen.

Da sich die bisher vorliegenden Veröffentlichungen auf die Untersuchung der Ketaminwirkung auf periphere sympathische Nerven, die Beeinflußbarkeit der Nebennierenrinde an Hand von Nebennierenrinden-Cortisol oder die Katecholamine beschränkten, bietet diese Studie erstmals einen größeren Einblick in die mögliche Ketamininduzierte Streßreaktion.

Dabei interessiert die Frage, in welchem Ausmaß und an welcher Stelle Ketamin in diese während der Operation auftretende Streßreaktion eingreift. ~

Pharmakologische Vorbemerkungen
=====

I) Einleitung und Problemstellung

Die bei operativen Eingriffen verwendeten Anaesthetika verändern nicht nur die Hämodynamik und das respiratorische System, sondern auch Ausmaß und Verlauf der während der Operation auftretenden Stressreaktion. So kommt es unter dem Einfluß eines kontrollierten Traumas (Operation) sowohl zu einer stressinduzierten Aktivitätssteigerung des sympatho-adrenalen Systems mit einer Änderung im Gleichgewicht der Katecholamine, als auch zu einer Aktivierung des Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindensystems, welches über eine Erhöhung des Corticotropin-Releasing-Factors zu einer Abgabe-steigerung von ACTH und damit auch von Cortisol führt. Von den komplexen Änderungen im Endokrinium ist letztlich auch das Somatotrope Hormon (STH) des Hypophysenvorderlappens betroffen.

Während die meisten Anaesthetika depressorische Einflüsse auf das cardiovaskuläre System, das Zentralnervensystem und das Endokrinium haben, so nimmt das Phencyclidinderivat Ketamin eine Sonderstellung ein. Denn die Ketaminwirkung ist charakterisiert durch eine positiv chronotrope und inotrope Kreislaufwirkung sowie durch eine Erhöhung der Katecholaminaktivitäten im Plasma. Als Ursache hierfür wurden neben der heute anerkannten Vorstellung eines zentral gesteigerten sympathisch efferenten Impulses folgende Theorien diskutiert: eine direkte periphere Membranwirkung, eine Pharmakorezeptor-beeinflussung, eine Änderung des release-uptake-Mechanismus von endogenem Noradrenalin, eine gesteigerte Cortisolfreisetzung aus der Nebennierenrinde, eine Desensibilisierung von Barorezeptoren, ein direkt vasokonstriktorisches Effekt auf die glatte Gefäßmuskulatur und schließlich auch eine gesteigerte Katecholaminausschüttung aus dem Nebennierenmark.

Die vorliegende Arbeit untersucht die während Ketamin-anaesthesie auftretenden Veränderungen der Plasmaspiegel von Adrenalin, Noradrenalin, ACTH, Insulin, Somatotropin und Cortisol. Das Verhalten des Katecholaminspiegels im Blut unter

II) Pharmakologische Vorbemerkungen

- Gliederung -

- A) Geschichtliche Entwicklung
- B) Physikalisch-chemische Eigenschaften
- C) Pharmakokinetik: Resorption, Verteilung, Elimination
- D) Pharmakologische Wirkungen auf die verschiedenen
Organsysteme:
 - 1) Herz-Kreislauf
 - 2) Atmung und Lunge
 - 3) Leber und Niere
 - 4) Zentralnervensystem
- E) Klinische Wertung

A) Geschichtliche Entwicklung

In den Jahren 1959-1964 haben Chen und Mitarbeiter die pharmakologische Entwicklung des Phencyclidinderivates Ketamin durchgeführt, während Corssen und Domino mit der ersten Ketamininjektion am 3. August 1964 die klinische Erprobung dieses neuen Injektionsanaesthetikums einleiteten. (14, 8) Zwei Jahre nachdem Podlesch und Langrehr ihre ersten klinischen Erfahrungen 1967 veröffentlicht hatten, wurde Ketamin auch in Deutschland in die klinische Praxis eingeführt, wo es sich als Allgemeinanaesthetikum bei zahlreichen diagnostischen und kleineren operativen Eingriffen aufgrund seiner günstigen Eigenschaften bewährt hat. (30, 52)

B) Physikalisch-chemische Eigenschaften

Bei Ketamin-hydrochlorid handelt es sich chemisch um ein DL-2-(o-Chlorphenyl)-2-methylamino-cyclohexan-1-on-hydrochlorid. Es ist eine weiße, kristalline Masse, deren Schmelzbereich bei 258°C - 261°C liegt. Eine 20 % $\frac{\text{g}}{\text{ml}}$ wässrige Lösung soll klar und farblos sein. Die 10 % wässrige Lösung hat einen pH-Wert zwischen 3,5 und 4,1.

C) Pharmakokinetik: Resorption, Verteilung, Elimination

Sowohl nach oraler als auch nach parenteraler Applikation erfolgt im Tierversuch eine rasche Resorption des Ketamin.

Bei schneller Aufnahme des Ketamin in das ZNS und rascher Weiterverteilung vom Hirn in andere Gewebe kommt es zu einem anfänglich raschen Abfall der Plasmakonzentration.

Sehr schnell wird Ketamin im Körper metabolisiert, wobei die höchsten Metabolitkonzentrationen in der Leber, die niedrigsten im Fettgewebe zu finden waren. Bei den Hauptmetaboliten handelt es sich um N-alkylierte Amine, zwei Verbindungen mit Hydroxylierung des Zyklohexanonrings und des korrespondierenden Zyklohexenamins.

Innerhalb der ersten vier bis acht Stunden sanken die Gewebskonzentrationen von Ketamin und Metaboliten mit einer Halbwertszeit von zwei Stunden. Danach verzögerte sich der Abfall.

Ketamin wird zum überwiegenden Teil über den Urin und nur zu einem sehr geringen Prozentsatz über den Faeces eliminiert, wobei die Ausscheidung hauptsächlich in Form der Metaboliten erfolgt.

Ketamin passiert rasch die Placentaschranke und verteilt sich sehr schnell im fetalen Gewebe. Eine Plasmaalbumin-Bindung konnte für Ketamin nicht nachgewiesen werden.

D) 1) Pharmakologische Wirkungen auf Herz - Kreislauf

Nach intravenöser Applikation von Ketamin steigen sowohl diastolischer als auch systolischer Blutdruck bei gleichbleibender Blutdruckamplitude um 25% - 35%. Auch der Anstieg der Herzfrequenz läßt die kreislaufstimulierende Wirkung des Ketamin deutlich erkennen. (5, 19, 27, 39, 41, 49, 53, 55, 66, 71) Dabei ist allerdings zu bemerken, daß im Tierversuch in hoher Dosierung eine primär cardiodepressive Eigenwirkung des Ketamin beschrieben wurde. (60) Die Aussagen über die Veränderungen des Schlagvolumens reichen von einer Abnahme um 35% bis zu einer leichten Zunahme bei in allen Fällen erheblicher Steigerung des Herzminutenvolumens. (27, 32) Die unter Ketamin auftretende Erhöhung des Gefäßwiderstandes im kleinen Kreislauf führt zur pulmonalen Hypertonie kenntlich an einem deutlich erhöhten Mitteldruck der A. pulmonalis sowie des Pulmonalkapillardruckes. (66, 65) Neben der Beobachtung einer Steigerung des elastischen und eines Abfalls des peripheren Widerstandes (27) wurde auch über deutliche Zunahme des peripheren Widerstandes berichtet. (66)

Als Folge der erhöhten Herzarbeit steigt der myocardiale O_2 -Verbrauch, ebenso die arteriovenöse O_2 -Differenz des Coronarblutes, die dosisabhängig zunimmt bei gleichzeitiger Abnahme der coronarvenösen Sättigung. (25)

D) 2) Pharmakologische Wirkungen auf Atmung und Lunge

Unter Ketamin kommt es zu einer deutlichen Abnahme des Atemwegswiderstandes bei Patienten mit vorbestehender obstruktiver Atemwegserkrankung, wohingegen bei Lungengesunden keine solche Änderung beobachtet wurde. (11) Die Bronchodilatation mit gleichzeitiger Zunahme der Lungencompliance wird unterstützt durch die Eigenschaft des Ketamin, einen bereits bestehenden Bronchospasmus zum Verschwinden zu bringen. (11)

Änderungen des Atemrhythmus im Sinne einer Steigerung der Atemzugtiefe bei verlangsamter Frequenz sowie Serien kleinvolumiger Atemzüge mit nachfolgend tiefen seufzerartigen Inspirationen sind Beobachtungen in der Kinderanaesthesie. (59, 53) Nur in wenigen Fällen konnten unter Ketamin dosisabhängige Störungen der Atmung bis hin zur Apnoe beobachtet werden, so daß selbst in voll sedierenden Dosen keine wesentliche Atemdepression angenommen werden darf. (53)

Blutgasanalytische Befunde waren entweder unauffällig (7, 55) oder es ließ sich eine leichte Verschiebung des pH-Wertes zur respiratorischen Azidose bei erhöhtem Kohlendioxidpartialdruck und vermindertem Sauerstoffpartialdruck feststellen. (66) Auch die Sauerstoffbindung an Hämoglobin erfährt durch Ketamin keine Änderung. (4)

D) 3) Pharmakologische Wirkungen auf Leber und Niere

Obwohl die Metabolisierung von Ketamin zum größten Teil in der Leber stattfindet, konnte selbst bei vorgeschädigter Leber unter Ketamin keine zusätzliche Leberschädigung anhand von Kontrollen der Serum-Transaminasen- und Bilirubinspiegel beobachtet werden. (58, 57)

Im Tierversuch nahm unter Ketaminanaesthesie die Durchblutung von Nierenrinde und -mark ab, ebenso ist bei verminderter Elektrolytkonzentration die Urinproduktion eingeschränkt. (21, 28)

D) 4) Pharmakologische Wirkungen auf das ZNS

Seit langem bekannt ist die ketamininduzierte langsame, kontinuierliche Drucksteigerung des Liquor cerebrospinalis, weshalb der Einsatz von Ketamin bei bereits vorbestehendem Hirndruck problematisch ist. (29, 51, 68, 34)

Bei der Untersuchung der Hirndurchblutung fand man zum einen unter Ketamin nur eine unwesentliche Beeinflussung, wobei die Autoregulation der Hirngefäße erhalten blieb (29) zum anderen konnte dagegen eine 60%ige cerebrale Blood-Flow-Erhöhung und 70%ige Minderung des Cerebralen Gefäßwiderstandes nachgewiesen werden. (63) Die cerebralen Angriffspunkte des Ketamin liegen in einer Hemmung corticaler, sensibler und motorischer Projektionszentren sowie von Assoziationszentren des Frontalhirns. Dies bedingt den Bewußtseinsverlust. (26) Die Blockierung aufsteigender sensorischer und sensibler Impulse im Thalamus bewirkt die Analgesie; der unter Ketamin erhöhte Muskeltonus mit gelegentlich faszikulären Muskelbewegungen ist auf eine Enthemmung von Teilen des aufsteigenden retikulären Systems zurückzuführen. (26) Die Hemmung corticothalamischer Strukturen bei gleichzeitiger Aktivierung des limbischen Systems ist verantwortlich zu machen für die unter Ketamin typischen psychomimetischen Sensationen. (56)

E) Klinische Wertung

Das Phencyclidin-Derivat Ketamin erfüllt eine ganze Reihe von Forderungen, die an ein gutes Allgemeinanaesthetikum zu stellen sind, wie tiefe Analgesie, keine wesentliche Beeinflussung der Atmung, Aufrechterhaltung der Schluckreflexe, freie Luftpassage, geringe Toxizität, gute Gewebeerträglichkeit und große therapeutische Breite. (6) Bei intravenöser Applikation tritt schon nach 30 sec , bei intramuskulärer Injektion innerhalb weniger Minuten ein Zustand starker Analgesie ein, der selbst in subhypnotisch wirksamen Mengen zu beobachten ist und bis in die postanaesthetische Phase hin-

einreicht. In der Notfallmedizin bedeutet diese intramuskuläre Applikationsweise des Ketamin, die bei anderen Injektions-anaesthetika nicht möglich ist, ein besonderer Vorteil, zumal später in der Klinik die Ketaminanaesthesie durch intravenöse Injektion weitergeführt werden kann.

Bei allgemein erhöhtem Muskeltonus kommt es zu Beginn der Anaesthesie zu faszikulären oder myoklonalen Muskelbewegungen, feineren Bewegungen des Kopfes und der Finger, unwillkürlichen Bewegungen der Extremitäten sowie zu Steigerung der Sehnenreflexe; die erhaltenen Pharyngeal- und Larynxreflexe sowie der Erhalt des Muskeltonus ermöglichen Husten, Niesen, Schlucken, Würgen. (67, 3) Die rasche Rückkehr des Bewußtseins nach 10 - 15 Minuten als Folge der kurzen Wirkungsdauer von Ketamin beruht auf der schnellen Weiterverteilung in andere Gewebe, nachdem Ketamin bei parenteraler Applikation innerhalb kurzer Zeit durch das ZNS aufgenommen wurde. (46) In dieser frühen Aufwachphase bedeutet das Erleben dissoziativer Träume mit pseudohalluzinatorischen, visuellen und akustischen Erscheinungen im Rahmen der für Ketamin typischen postnarkotischen, psychomimetischen Effekte eine oft erhebliche subjektive Beeinträchtigung im Befinden des Patienten. (33) Betroffen sind vor allem junge Erwachsene, Frauen zwei- bis viermal häufiger als Männer (9), wohingegen jüngere Kinder weitgehend von dieser psychischen Beeinträchtigung verschont bleiben (59).

Diese Nebenwirkungen erklären die Zurückhaltung im Gebrauch von Ketamin als Monoanaesthetikum und weisen auf die Bedeutung der Kombinationsanaesthesie von Ketamin mit Benzodiazepin oder DHB hin, deren Wirksamkeit in der Beseitigung der psycho-dysleptischen Wirkung und der faszikulären Muskelzuckungen in der Literatur eingehend beschrieben wird. (42, 26, 35) Die verschiedenartigen Wirkungen von Ketamin auf die Hämodynamik des Herz-Kreislaufsystems, auf Atmung und Lunge sowie auf das zentrale Nervensystem machen die Kontraindikationen für den Einsatz von Ketamin verständlich: schwere Angina pectoris, fehlende Coronarreserve, Patienten

im schwersten Schock, Hypertonie (besonders im kleinen Kreislauf), cerebrovaskulärer Insult, Prae- und Eklampsie sowie erhöhter Liquordruck.

Methodik

=====

III) Methodik

Die vorliegende Untersuchung wurde durchgeführt an einem Patientenkollektiv bestehend aus 10 Patienten beiderlei Geschlechts, 2 Mädchen, 6 Knaben und 2 Männer, die sich alle einer Schieloperation zu unterziehen hatten. Die Untersuchten waren zwischen 4 und 41 Jahre alt bei einem Durchschnittsalter von 14,1 Jahren, wobei allein 8 Patienten mit 14 Jahren und jünger dem Kindesalter zuzurechnen sind. Entsprechend betrug das durchschnittliche Körpergewicht bei einer Spannweite zwischen 17,5 und 87 kg 45,9 kg. (Siehe Abb. 17)

Die Patienten boten hinsichtlich des Herz-Kreislaufsystems, der Atmungsorgane und des Stoffwechsels keinerlei pathologischen Befunde, sie standen unter keiner Dauermedikation und zeigten keine allergische Reaktionen oder andere krankhafte Organbefunde, so daß die Patienten der Risikogruppe I zugeordnet wurden.

Die Praemedikation zur Vorbereitung auf die Schieloperation erfolgte 30 min vor Einleitung der Anaesthesie mit einer intramuskulären Mischinjektion von Atropin mit Dehydrobenzperidol. Bei 2 Patienten wurde Dehydrobenzperidol durch Fentanyl/Droperidol (Thalamonal ^(R)) ersetzt, weitere 3 Patienten erhielten anstatt Dehydrobenzperidol Promethazin (Atosil ^(R)) mit Pethidin (Dolantin ^(R)). (Siehe Abb. 17) Die Praemedikationsdosen betrugen für Atropin im Mittel $0,1 \frac{\text{mg}}{\text{kg KG}}$, für Promethazin (Atosil ^(R)) $0,5 - 1 \frac{\text{mg}}{\text{kg KG}}$, für Droperidol/Fentanyl (Thalamonal ^(R)) $1,5 - 2 \frac{\text{ml}}{\text{kg KG}}$, für Dehydrobenzperidol $0,10 \frac{\text{mg}}{\text{kg KG}}$ und für Pethidin (Dolantin ^(R)) durchschnittlich $0,72 \frac{\text{mg}}{\text{kg KG}}$ 30 Minuten nach Praemedikation aber vor Einleitung der Anaesthesie wurde die erste venöse Blutprobe über eine peripher-venöse Verweilkanüle gewonnen. Die intravenöse Injektion von Ketamin in einer Dosierung von durchschnittlich $1,81 \pm \frac{\text{mg}}{\text{kg KG}}$ leitete die Anaesthesie ein, deren mittlere Dauer 45 min bei einer Spannweite zwischen 35 und 65 min betrug. 5 min nach Injektion der Anfangsdosis Ketamin erfolgte an gleicher Stelle die zweite

Blutentnahme. Schließlich wurde die dritte und letzte venöse Blutprobe intraoperativ im steady state der Operation gewonnen, die durchschnittlich 31 min andauerte, wobei 55 min die längste und 20 min die kürzeste Operationsdauer waren. (Siehe Abb. 17)

Bei Abnahme der für die chirurgische Toleranz notwendigen Analgesietiefe, die sich in abnormen Atembewegungen, Seufzer und Fluchtreflexen wie träge Bewegungen von Händen und Füßen ankündigte, wurde Ketamin in einer Dosierung von einem Drittel der Anfangsdosis nachinjiziert.

Sämtliche Patienten atmeten spontan Außenluft. Komplikationen von Seiten des Herz-Kreislaufs oder der Atmung traten nicht auf. Zur Bestimmung und fortlaufenden Überwachung der Kreislauffunktion wurden die beiden wichtigsten, einfach zu bestimmenden Kreislaufparameter Herzfrequenz und Blutdruck herangezogen. Dabei erfolgte die permanente Kontrolle der Herzaktion und Herzfrequenz durch einen EKG-Puls-Monitor der Firma Heilige über Ableitung von den Brustwandelektroden. Während der gesamten Anaesthesiedauer wurde der Blutdruck in fünf-minütigem Abstand am linken Oberarm mit dem Manschettenverfahren nach Riva Rocci durch Auskultation der Korotkoff-schen Geräusche gemessen.

Die pro Patient gewonnenen 3 Blutproben zur Bestimmung der Konzentrationen der Katecholamine, ACTH, Cortisol, Insulin und Somatotropin im Plasma, wobei die Katecholaminblutproben mit Na_2SO_4 stabilisiert und die ACTH-Blutproben mit Trasylol^(R) versetzt waren, wurden anschließend sofort zentrifugiert, der klare Überstand abpipettiert und das Plasma tiefgefroren.

Die Katecholaminkonzentrationen im Plasma (Adrenalin und Noradrenalin) wurden nach einer von Cordes (10) modifizierten Trihydroxymethode spektralfluorometrisch bestimmt.

Die Messung der Plasma-Cortisol-Konzentration erfolgte mit einem Radioimmunassay. Ebenso wurde auch die Insulinkonzentration über ein Radioimmunassay mit Insulin Antibody Precipitate gemessen.

Mit einem Kid der Firma IDW Sprendlingen wurde der Plasma ACTH-Spiegel bestimmt. Ein immunradiometrischer Test erfaßte den Plasma-Somatotropin-Spiegel.

Statistische Auswertung und Ergebnisse
=====

IV) Statistische Auswertung und Ergebnisse

Die Darstellung der Untersuchungsergebnisse wurde in deskriptiver Form vorgenommen, wobei für jedes zur Untersuchung gekommene Hormon oder Kreislaufgröße zu den 3 Zeitpunkten 30 min nach Praemedikation (Zeitpunkt I), nach Injektion der Ketaminanfängsdosis (Zeitpunkt II) sowie während der Operation (Zeitpunkt III) arithmetischer Mittelwert $\bar{X}$ und Standardabweichung S ermittelt und in Form eines Histogrammes aufgezeichnet wurden (siehe Abbildung 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 14, 15). Um Veränderungen der Parameter zu Zeitpunkt II oder III gegenüber den Ausgangswerten zu Zeitpunkt I zu ermitteln und statistisch zu sichern, erfolgte der Rangsummentest nach Friedman, eine parameterfreie Varianzanalyse, da bei keinem der Hormone zu keinem Zeitpunkt eine Normalverteilung der Konzentrationen vorlag, sondern vielmehr zum Teil sehr ausgeprägte links- oder rechtslastige Verteilungen zu beobachten waren, welche die Anwendung der üblichen auf normalverteilten Größen beruhenden statistischen Tests verboten. Nach Verteilung der Ränge innerhalb der Stichprobe wurde die Rangsumme gebildet. Als Prüfmaß diene die Größe

$$\chi^2 = \frac{12}{n \cdot k (k + 1)} \sum_{j=1}^k R_j^2 - 3 n \cdot (k + 1), \text{ wobei } k \text{ die}$$

Zahl der Bedingungen (hier: Zeitpunkte), R die Rangsumme und n der Stichprobenumfang (hier: Zahl der Patienten) ist. Der kritische Wert der χ^2 -Verteilung für $k - 1$ und $\alpha = 1\%$ beträgt 9,21, der Wert der χ^2 -Verteilung für $k - 1$ und $\alpha = 5\%$ beträgt 5,99.

Der arithmetische Mittelwert zu Zeitpunkt I liegt für Adrenalin mit $166 \frac{\text{ng}}{\text{l}}$ deutlich über dem Normbereich von $64 \pm 38 \frac{\text{ng}}{\text{l}}$, der sich auf die spektralfluorometrisch im venösen Blut gemessenen Konzentrationen nach einer Ruheperiode von 20 min bezieht. Allerdings läßt die erhebliche Standardabweichung von $203 \frac{\text{ng}}{\text{l}}$ nicht zu, generell von erhöhten Ausgangswerten für Adrenalin zu sprechen, zumal bei 4 der 10 Patienten der Ruhewert durchaus im Normbereich liegt; ledig-

lich 2 Patienten zeigten mit $625 \frac{\text{ng}}{\text{l}}$ bzw. $425 \frac{\text{ng}}{\text{l}}$ solch hohe Ausgangswerte, daß dadurch arithmetischer Mittelwert und Standardabweichung erheblich vergrößert wurden und damit eine Beurteilung der Ausgangswerte allein aufgrund dieser beider Parameter nicht sinnvoll wäre. Zum Zeitpunkt II stieg der Mittelwert auf $212 \frac{\text{ng}}{\text{l}}$ bei einer Standardabweichung von $117 \frac{\text{ng}}{\text{l}}$ und während der Operation erreichten die Adrenalin-konzentrationen mit einem Mittelwert von $507 \frac{\text{ng}}{\text{l}}$ bei einer Standardabweichung von $384 \frac{\text{ng}}{\text{l}}$ die höchsten Werte. Statistisch ließ sich mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 1% ein Anstieg der Adrenalinkonzentrationen gegenüber dem Ausgangswert sichern, wobei aufgrund der doch sehr großen Standardabweichungen eine exakte Quantifizierung des Anstieges von statistischer Seite nicht sinnvoll erscheint. (Siehe Abb. 1, 2, 15)

Auch bei Noradrenalin steigen - mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% - die Konzentrationen zu Zeitpunkt II und III gegenüber den Ruhewerten signifikant an, die mit $254 \frac{\text{ng}}{\text{l}}$ (arithmetischer Mittelwert) über dem Normbereich ($127 \frac{\text{ng}}{\text{l}}$ - $217 \frac{\text{ng}}{\text{l}}$) liegen. Bei der Hälfte der Patienten lagen die Ruhewerte im Normbereich, so daß man schon aufgrund der Standardabweichung von $97 \frac{\text{ng}}{\text{l}}$ nicht generell von erhöhten Ausgangswerten sprechen kann. Die Mittelwerte der Konzentrationen von $317 \frac{\text{ng}}{\text{l}}$ zu Zeitpunkt II und $442 \frac{\text{ng}}{\text{l}}$ zu Zeitpunkt III lassen die steigende Tendenz trotz der großen Standardabweichung von $212 \frac{\text{ng}}{\text{l}}$ zu Zeitpunkt III deutlich erkennen. (Siehe Abb. 3, 4, 15)

Bei allen Patienten liegen die Ausgangswerte für ACTH außerhalb der Norm, bei 2 Patienten unterhalb der Norm, bei den anderen 8 zum Teil erheblich oberhalb des Normbereiches $2 - 10 \frac{\text{pg}}{\text{ml}}$, so daß der mittlere Ausgangswert der ACTH-Plasma-Konzentrationen mit $30 \frac{\text{pg}}{\text{ml}}$ deutlich erhöht sind. Bei allen Patienten steigen diese Werte zum Zeitpunkt II weiter an auf einen arithmetischen Mittelwert von $52 \frac{\text{pg}}{\text{ml}}$. Dieser Anstieg hält auch während der Operation an und erreicht hier mit $237 \frac{\text{pg}}{\text{ml}}$ (arithmetischer Mittelwert) sein Maximum. Mit

einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 1% ist für ACTH der Anstieg der Plasma-Konzentrationen gesichert. (Siehe Abb. 7, 8, 15)

Bei 7 Patienten lagen die Ausgangswerte der Plasma-Cortisol-Konzentrationen im Normbereich ($8 - 22 \frac{\text{ng}}{100 \text{ ml}}$), 3 Patienten zeigten erhöhte Werte. Es ergab sich somit eine im Normbereich liegende mittlere Ausgangskonzentration von $18,42 \frac{\text{pg}}{100 \text{ ml}}$. Bei 9 der 10 Patienten stieg nach Ketamininjektion die Cortisolkonzentration geringfügig an auf einen Mittelwert von $20,84 \frac{\text{pg}}{100 \text{ ml}}$, während innerhalb der Operation mit einem Mittelwert von $29,03 \frac{\text{pg}}{100 \text{ ml}}$ der Höchstwert erreicht wurde. Auch hierbei ließ sich ein Anstieg mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% nachweisen. (Siehe Abb. 5, 6, 15)

Bei der statistischen Auswertung der Insulin-Plasma-Konzentrationen konnten nur 7 Patienten berücksichtigt werden, da bei 3 Patienten die Konzentrationsangaben für Insulin $1 \frac{\text{ng}}{\text{ml}}$ statistisch nicht verwertbar waren. Für die übrigen Patienten liegt der arithmetische Mittelwert zum Zeitpunkt I mit $6,14 \frac{\text{ng}}{\text{ml}}$ über dem Normbereich. Die Insulinkonzentrationen erhöhten sich zum Zeitpunkt II auf $7,85 \frac{\text{ng}}{\text{ml}}$ und stiegen auch während der Operation nur sehr geringfügig auf $7,92 \frac{\text{ng}}{\text{ml}}$. (Siehe Abb. 11, 12, 15)

Die Somatotropin-Plasma-Konzentrationen liegen mit einem Durchschnittswert von $0,70 \frac{\text{ng}}{\text{ml}}$ zum Zeitpunkt I, einem Mittelwert von $0,89 \frac{\text{ng}}{\text{ml}}$ zum Zeitpunkt II und einer durchschnittlichen STH-Konzentration von $1,31 \frac{\text{ng}}{\text{ml}}$ zum Zeitpunkt III alle innerhalb des Normbereiches ($3 \frac{\text{ng}}{\text{ml}}$). Die ansteigende Tendenz der STH-Konzentrationen gegenüber den Ausgangswerten wurde mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 1% nachgewiesen. (Siehe Abb. 9, 10, 15)

Der arterielle Mitteldruck nach der Wetzler-Formel ($\text{AMD} = \text{RR}_{\text{diast.}} + 0,43(\text{RR}_{\text{syst.}} - \text{RR}_{\text{diast.}})$) berechnet stieg um 11 mmHg also 11,8% von 93 mmHg auf 104 mmHg zu Zeitpunkt II und weiter auf 106 mmHg zu Zeitpunkt III, was gegenüber dem Ausgangswert ein Anstieg von 13,9% bedeutet.

Um 20,4% erhöhte sich die Herzfrequenz vom Ausgangswert $98 \frac{1}{\text{min}}$ auf $118 \frac{1}{\text{min}}$ zum Zeitpunkt II und weiter auf $123 \frac{1}{\text{min}}$ zu Zeitpunkt III, ein Anstieg von 25,5% gegenüber dem Ausgangswert. Sowohl für die Herzfrequenz als auch für den arteriellen Mitteldruck ließ sich mit einer 1%igen Irrtumswahrscheinlichkeit ein signifikanter Anstieg statistisch sichern. (Siehe Abb. 13, 14, 15)

Diskussion

=====

V.) Diskussion

Einleitung

Die endokrine Antwort auf operativen Streß beruht auf Änderungen der Aktivitätslage des sympatho-adrenalen Systems zum einen und des Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindensystems zum anderen. Zur Beurteilung der sympatho-adrenalen Aktivität erfolgt die Messung der Plasmaspiegel von Adrenalin und Noradrenalin. Die Reaktionen des Hypothalamus-Hypophysenvorderlappen-Nebennierenrinden-Regelkreises werden durch Bestimmung der Plasmakonzentrationen von ACTH und Cortisol ersichtlich.

Diskussion der Katecholamine

Die Frage nach dem Ausmaß der Katecholaminausschüttung und damit der sympathischen Aktivität unter den verschiedenen Anaesthetika war schon Gegenstand zahlreicher Untersuchungen. (19, 23, 18, 22, 36, 17, 1, 49, 5, 62) Das Verhalten des Katecholaminspiegels im Blut unter Einfluß von Ketamin wurde bereits in mehreren Untersuchungen studiert, bei denen allerdings die Aufklärung der möglichen Wirkungsmechanismen im Hinblick auf die positiv inotropen Kreislauffeffekte im Vordergrund standen. Dabei ergaben sich bei den älteren Arbeiten methodische Probleme, die in einem durch die kurze Halbwertszeit von Adrenalin und Noradrenalin bedingten raschen Abbau der Katecholamine lag, so daß sich möglicherweise vorhandene Veränderungen des Plasma-Katecholaminspiegels oft dem Nachweis entzogen. Mit der Entwicklung sensibler spektralfluorometrischer und radioenzymatischer Methoden für die Bestimmung der Katecholaminkonzentrationen im Plasma ist es heute möglich geworden, Veränderungen der Neurotransmitter Adrenalin und Noradrenalin unter Narkose und operativem Eingriff genauer zu erfassen. Um eine möglichst exakte Aussage über das Verhalten der Plasmakatecholamine unter Ketaminnarkose bei Operationen am Auge zu machen, wurden deren Konzentrationen in vorliegender Arbeit mit Hilfe einer

derartigen Methode bestimmt.

Bei der Beurteilung der sympatho-adrenalen Aktivität als wesentlicher Bestandteil der endokrinen Streßantwort ist die Verlaufskontrolle der Plasmakatecholaminspiegel aussagekräftiger als die alleinige Beurteilung der Absolutbeträge. Die im Blut zirkulierenden Katecholamine entstammen zum Teil dem Nebennierenmark, wo in den chromaffinen Zellen ein Katecholamingemisch bestehend aus 80% Adrenalin und 20% Noradrenalin gebildet wird. Zum anderen Teil entstammt Noradrenalin den Varikositäten des noradrenergen Terminalretikulums der postganglionär-sympathischen Nervenfasern. Dort erfolgt durch Nervenimpulse die Freisetzung aus den Vesikeln in den synaptischen Spalt. Hier wird Noradrenalin vor allem durch Wiederaufnahme in die Nervenendigungen und in geringem Maße auch durch enzymatische Inaktivierung wieder eliminiert. Acetylcholin aus den Nervenendigungen des cholinergen, praeganglionären, sympathischen Neurons (Nn. splachnici) bewirkt die Freisetzung des Adrenalin-Noradrenalingemisches aus dem Nebennierenmark. Unter Ruhebedingungen ist die Sekretion der Katecholamine aus dem Nebennierenmark und den Nervenendigungen gering. (23)

Bei unserer Untersuchung ergaben sich nach Praemedikation bei 8 der 10 Patienten Ausgangswerte für Adrenalin, die in etwa mit denen eines Normalkollektivs (88) vergleichbar sind. Lediglich 2 Patienten zeigten mit 625 ng/l bzw. 435 ng/l gegenüber dem Normbereich von 64 ± 38 ng/l solch hohe Ausgangswerte, die den arithmetischen Mittelwert und Standardabweichung derart vergrößerten, daß damit eine Beurteilung der Adrenalin-Ausgangswerte allein aufgrund dieser beider Parameter nicht sinnvoll wäre.

Der arithmetische Mittelwert für die Plasma-Noradrenalin Konzentration liegt zum Zeitpunkt I, also nach Praemedikation, ebenfalls über der Norm, wobei die Standardabweichung hier nicht das Ausmaß erreicht wie diejenige bei Adrenalin. Immerhin liegen auch hier 6 Patienten mit ihren Ruheausgangswerten im Normbereich und lediglich die beiden Patienten, die schon

erheblich erhöhte AdrenalinKonzentrationen zeigten, führten schließlich mit NoradrenalinKonzentrationen von 354 ng/l bzw. 440 ng/l zu einer Verschiebung des arithmetischen Mittelwertes über die obere Normgrenze hinaus, so daß auch hier nicht von allgemein erhöhten Ausgangswerten für die NoradrenalinKonzentrationen gesprochen werden kann.

Emotionaler Stress wie Angst und Schmerz bewirkt vor allem eine erhöhte Adrenalinsekretion, während eine die Homöostase von Blutdruck und Körpertemperatur bedrohende Situation eine verstärkte Noradrenalinausschüttung zur Folge hat (45, 16). Die bei den beiden oben genannten Patienten erhöhten Adrenalin Spiegel lassen deshalb an einen trotz Praemedikation vorhandenen praeoperativen, psychischen Stress verbunden mit dem Schmerzreiz beim Legen der Venenverweilkanüle denken. Eine mögliche Erklärung für die gleichzeitig erhöhten Noradrenalin Spiegel wäre in diesem Falle ein relative Hypotonie der betreffenden Patienten zum Bestimmungszeitpunkt. Dies entspricht den Beobachtungen in einer früheren Studie (1), bei welcher die vor der Praemedikation wohl durch psychischen Stress bedingten allgemein erhöhten Plasma-KatecholaminKonzentrationen 30 Minuten nach Praemedikation weitgehend in den Normbereich zurückfielen. Sowohl für die Adrenalin- als auch für die NoradrenalinKonzentrationen ließen sich für die angegebenen Zeitpunkte nach der Praemedikation, unmittelbar nach Injektion der Anfangsdosis Ketamin und im steady state der Operation statistisch signifikante Anstiege sichern. Eine genaue Quantifizierung dieser Anstiege erscheint statistisch aufgrund der erheblichen Standardabweichungen als wenig sinnvoll.

Das nach Ketamininjektion gleichsinnige Ansteigen des Adrenalin- und Noradrenalin bei vorliegender Untersuchung gleicht dem Verhalten der Katecholamine unter operativem Stress, bei dem es sowohl zur Stimulierung des Nebennierenmarks als auch zu einer Aktivierung peripherer sympathischer Neurone kommt (23).

Dieses Verhalten des Plasmakatecholaminspiegels be-

stätigt die Ergebnisse von BARAKA et al. (5), die in ihrer Untersuchung an gesunden Erwachsenen ebenfalls einen Anstieg von Adrenalin und Noradrenalin beobachteten, wobei allerdings das Ausmaß und die Spitze des Anstieges von Patient zu Patient variierte, so daß eine individuelle Ansprechbarkeit auf Ketamin vermutet wurde. Weitere Untersuchungen über den Einfluß der Ketaminanaesthesie auf die Plasma-Katecholaminkonzentrationen sowohl im Tierexperiment (29, 19, 49, 62, 41), als auch beim Menschen (5) konnten keinen Anhalt für eine signifikante Erhöhung der Transmitter finden. In einem Fall wurde sogar ein Abfall der Überträgerstoffe Noradrenalin und Dopamin - allerdings im ZNS - unter Ketamineinwirkung beschrieben (62).

Der durch den Friedmann Test gesicherte Anstieg der Katecholamine über die Bestimmungszeitpunkte spricht für eine Stimulierung des sympathischen Systems durch Ketamin. Es läßt sich dabei aber keine Aussage darüber machen, welcher Mechanismus dieser möglichen Sympathikus-Aktivierung zu Grunde liegt. Diskutiert werden in der Literatur ganglionäre Erregung des Sympathikus, direkter postganglionärer Angriff im Sinne eines direkten Sympathomimetikums, zentralnervöse Stimulierung des Nebennierenmarks oder eine zentralnervöse Tonisierung des Sympathikus. Weiterhin muß man bedenken, daß der Anstieg der Neurotransmitter während der Phase des operativen Stressses auch die adrenerge Antwort auf afferente Schmerzimpulse widerspiegeln, welche durch die Narkose nicht ausreichend blockiert sind, obwohl operative Reize dabei keine motorischen Reaktionen zur Folge haben müssen. Dabei ist die Katecholaminausschüttung einerseits abhängig von der Reizintensität, andererseits aber auch von der Narkosetiefe. Der gleiche Reiz kann demzufolge bei Verflachung der Anaesthesie eine stärkere, bei Vertiefung eine geringere Katecholaminausschüttung zur Folge haben.

Unsere Ergebnisse zeigen, daß Ketamin ebenso wie andere klinisch gebräuchlichen Anaesthetika (23, 22, 36, 1) die intraoperative Aktivitätssteigerung des sympatho-adrenalen Systems nicht verhindern kann.

Diskussion von ACTH und Cortisol

Einen weiteren Hinweis auf die bereits durch den Anstieg der Katecholamine aufgezeigte Streßintensität unter Ketaminanästhesie und operativem Eingriff könnte das Verhalten der Plasmakonzentrationen von ACTH und Cortisol liefern. Unter Narkose und Operation kommt es über einen Releasing Factor zu einer gesteigerten ACTH-Produktion in den chromophoben Zellen der Adenohypophyse, das als glandotropes Hormon wiederum die Bildung und Sekretion von Cortisol steuert. Die Plasmakonzentration von Cortisol, natürlich abhängig von Sekretion, Distribution und Utilisation, unterliegt im gesunden Organismus einem physiologischen Tages- und Nachtrhythmus (61).

Das Verhalten der Plasma-Cortisolkonzentrationen in vorliegender Arbeit mit einem Anstieg der Ausgangswerte von im Durchschnitt $18,42 \frac{\text{pg}}{100 \text{ ml}}$ nach Praemedikation auf im Mittel $20,84 \frac{\text{pg}}{100 \text{ ml}}$ nach Ketamininjektion bei einer Standardabweichung von $10,05 \frac{\text{pg}}{100 \text{ ml}}$ läßt eine leicht steigende Tendenz erkennen, obwohl diese Werte noch im Normbereich anzusiedeln sind. Diese steigende Tendenz ist ausgeprägter während der Anaesthesie, wo die mittlere Cortisol-Plasmakonzentration mit $29,03 \frac{\text{pg}}{100 \text{ ml}}$ bei einer im Vergleich zu den vorhergehenden Meßzeitpunkten geringen Standardabweichung von $4,36 \frac{\text{pg}}{100 \text{ ml}}$ deutlich über dem Normbereich liegen. 7 unserer Patienten lagen mit ihren Ausgangswerten im Normbereich. Bemerkenswert ist, daß unter den 3 Patienten mit erhöhten Cortisolwerten die beiden Patienten waren, die bereits durch ihre stark erhöhten Katecholaminspiegel aufgefallen waren. Dies unterstützt die Deutung des in diesem Falle aufgetretenen, praeoperativen emotionalen Stresses (2, 69).

Der geringfügige Konzentrationsanstieg nach Ketamininjektion läßt sich in Einklang bringen mit den Untersuchungen OYAMAS (47, 48), der unter Ketaminwirkung eine signifikante Stimulation der Nebennierenrindentätigkeit fand. Auch im Tierexperiment bestätigte sich die adrenocorticale Aktivi-

tätssteigerung durch geringe Ketamindosen (44). Übereinstimmend auch mit anderen Autoren (47, 48) wird ein signifikanter Anstieg des Plasmacortisols unter Ketaminanaesthesie zum Zeitpunkt der Operation beobachtet. Auch für andere Anaesthetika konnte eine Erhöhung des Cortisol-Plasma-Spiegels nachgewiesen werden wie Untersuchungen über den Einfluß der Narkose auf das Hypophysenvorderlappen-Nebennierenrinden-System ergeben haben. (44, 13, 2)

Die hier gleichzeitig durchgeführte Bestimmung des Plasma-ACTH-Spiegels läßt erkennen, ob der Mechanismus der Nebennierenrindenstimulierung eher im Hypothalamus-Hypophysenvorderlappen-Bereich zu suchen ist oder ob vielmehr eine direkte Stimulierung der Nebennierenrinde durch Ketamin zu vermuten ist.

Der arithmetische Mittelwert der Plasma-ACTH-Konzentration nach Praemedikation beträgt 30,08 $\frac{\text{pg}}{\text{ml}}$ bei einer Spannweite zwischen 0,1 und 90,8 $\frac{\text{pg}}{\text{ml}}$, wobei allein 8 Patienten mit ihren Plasma-Ausgangswerten deutlich über der Norm liegen. Nach der Ketamininjektion steigt der Plasma-ACTH-Spiegel bei 9 der 10 Patienten deutlich an. Bei allen Patienten kommt es dann im Verlauf der Operation zu weiteren, zum Teil erheblichen Anstiegen des Plasma-ACTH, so daß der arithmetische Mittelwert der ACTH-Konzentrationen, die im steady state der Operation bestimmt wurden, bei 237,11 $\frac{\text{ng}}{\text{ml}}$ liegt. Die erhebliche Standardabweichung von 140 $\frac{\text{ng}}{\text{ml}}$ macht deutlich, daß große individuelle Unterschiede im Ausmaß der Steigerung von Patient zu Patient vorliegen. Der signifikante Anstieg des Plasma-Spiegels an ACTH, dem glandotropen Hormon des Hypophysenvorderlappens, spricht für die schon in anderen Arbeiten geäußerte Vermutung, daß der Anstieg des freien Plasma-Cortisol durch eine Aktivitätszunahme zentraler Strukturen namentlich des Hypothalamus und des Hypophysenvorderlappens zu erklären ist.

Die Tatsache der dagegen im Normbereich liegenden Plasmacortisolspiegel läßt sich dadurch erklären, daß zwar

durch die praeoperative Streßsituation eine Aktivierung von Mittelhirnstrukturen und demzufolge über CRF eine gesteigerte Freisetzung von ACTH erfolgte; zu diesem Zeitpunkt hatte jedoch die Nebennierenrinde noch nicht mit einer erhöhten Cortisolfreisetzung reagiert.

Diskussion des STH

Neben der Freisetzung der oben beschriebenen Hormone besteht die streßinduzierte neuroendokrine Antwort auch in der Erhöhung des Somatotropinspiegels im Plasma. Streß und Traumata führen generell zu einem Anstieg des Somatotropin. (43) Das STH unterscheidet sich von den anderen tropen Hormonen der Adenohypophyse dadurch, daß es ohne nachgeschaltete Hormone, also direkt auf die Effektorsysteme einwirkt. Obwohl der Somatotropinspiegel erheblichen interindividuellen und tageszeitlichen Schwankungen unterliegt, so läßt sich doch in vorliegender Studie eine deutlich steigende Tendenz der Plasma-STH-Konzentrationen zu den unterschiedlichen Zeitpunkten der Messungen nachweisen. Der arithmetische Mittelwert von $0,70 \frac{\text{ng}}{\text{ml}}$ nach der Praemedikation steigt auf $0,89 \frac{\text{ng}}{\text{ml}}$ direkt nach Ketamininjektion, wobei allerdings Standardabweichungen von $0,59$ bzw. $0,88 \frac{\text{ng}}{\text{ml}}$ eine genaue Quantifizierung dieses Anstiegs nicht zulassen. Der Anstieg der Plasma-STH-Spiegel hält auch während der Operation an, um dann einen Mittelwert von $1,31 \frac{\text{ng}}{\text{ml}}$ bei einer Standardabweichung von $0,96 \frac{\text{ng}}{\text{ml}}$ zu erreichen.

Da die psychische und physische Ausgangslage vor dem operativen Trauma die STH-Sekretion beeinflusst, muß eine dadurch bedingte Störung der circa dianen Rhythmik einkalkuliert werden. (24) Zusätzlich könnten auch noch die zur Praemedikation verabreichten Pharmaka dahingehend wirken. Aus diesem Grunde sollte in die Beurteilung weniger die Höhe der Absolutbeträge als vielmehr das Ausmaß der Konzentrationsänderung über verschiedene Zeitpunkte einfließen. Dies berücksichtigend konnte ein gleichsinniges Ansteigen der STH-Konzentrationen nach Ketamininjektion und zum Zeitpunkt der operativen Aggression nachgewiesen werden.

Diskussion von Insulin

Die Bestimmung der Insulinkonzentrationen könnte eine streß-induzierte Erhöhung des Sympthotonus belegen, da durch die Ausschüttung der Katecholamine die Insulinsekretion direkt gehemmt wird. Auch der Insulinspiegel ist erheblichen Schwankungen unterworfen, die hauptsächlich von der exogenen Glucosezufuhr abhängig sind. Bei vorliegender Untersuchung entspricht die gemessene Insulin-Plasma-Konzentration den Nüchternwerten.

Die Plasma-Insulinspiegel liegen bei allen Patienten nach der Praemedikation deutlich über der Norm von $1 - 2 \frac{\text{ng}}{\text{ml}}$; so beträgt der arithmetische Mittelwert der Ruhekonzentrationen $6,14 \frac{\text{ng}}{\text{ml}}$ bei einer Standardabweichung von $1,48 \frac{\text{ng}}{\text{ml}}$. Ebenfalls bei allen Patienten steigt nach der Ketamininjektion der Insulinspiegel an auf einen arithmetischen Mittelwert von $7,85 \frac{\text{ng}}{\text{ml}}$, ein Trend, der sich auch während der Operation fortsetzte, so daß die durchschnittliche Insulinkonzentration zum Zeitpunkt der Operation mit $7,92 \frac{\text{ng}}{\text{ml}}$ bei einer Standardabweichung von $1,61 \frac{\text{ng}}{\text{ml}}$ den höchsten Wert erreichte.

Somit zeigt sich noch Ketamingabe und intraoperativ ein geringfügiges Ansteigen der Insulinspiegel gegenüber den Ausgangswerten.

In dieser Studie läßt sich entsprechend den vorliegenden Ergebnissen eine Hemmung der Insulinsekretion durch die ~~sicher~~ nachgewiesene Aktivitätssteigerung des sympatho-adrenalen Systems nicht nachvollziehen.

Diskussion der Herzkreislaufparameter

Ketamin unterscheidet sich von den meisten anderen klinisch gebräuchlichen Anaesthetika durch seine kardiostimulatorischen Effekte im Herz-Kreislaufsystem. In Übereinstimmung mit zahlreichen anderen Arbeiten (27, 66, 55, 53, 19, 5, 68, 71, 40, 12) stieg auch bei unseren Patienten der arterielle Mitteldruck nach Ketamininjektion deutlich an. Intraoperativ zeigten sich danach keine wesentlichen Änderungen mehr.

Nach Applikation der Ketamindosis konnte ebenfalls eine signifikante Erhöhung der Herzfrequenz um durchschnittlich 20 Schläge/min beobachtet werden. Im steady state der Operation änderte sich die Pulsfrequenz nur noch geringfügig.

Dies entspricht den zahlreichen Beobachtungen am Mensch (27, 66, 55, 53, 5, 71, 40) und im Tierversuch (19, 49, 41, 39, 15, 12). Nur in Einzelfällen blieb eine Erhöhung des Blutdruckes bei gleichzeitiger deutlicher Frequenzsteigerung aus (59). Eine im Tierexperiment einmalig beobachtete Kreislaufdepression wurde auf die durch Stickoxydul bewirkten hohen Ausgangswerte für Herzfrequenz und Blutdruck zurückgeführt (28). Lediglich bei schwerkranken Patienten bewirkte eine Narkoseeinleitung mit Ketamin kardiovaskulär widersprüchliche Effekte und führte einerseits zu Blutdruckabfall und Frequenzerhöhung, andererseits zu Blutdruckabfall und Abnahme der Pulsfrequenz. (70) In die Diskussion über den Mechanismus des cardiostimulatorischen Ketamineffektes haben eine ganze Vielzahl von Theorien Eingang gefunden. Keine dieser Theorien konnte jedoch aufrecht erhalten werden. Dies trifft zu für die Desensibilisierung von Barorezeptoren (15), den direkten vasoconstrictorischen Effekt auf die glatte Gefäßmuskulatur über α -Rezeptoren (49), die alleinige gesteigerte Katecholaminausschüttung aus dem Nebennierenmark (47), die cocainähnliche Hemmung der Wiederaufnahme von Noradrenalin in die Speicher der postganglionären sympathischen Nervenendigungen (41), die direkte periphere Membranwirkung (31) sowie die Aktivierung des Renin-Angiotensin I-Angiotensin II-Systems (50). Deshalb erscheint es heute wahrscheinlich, daß der eigentliche Angriffspunkt des Ketamin im Zentralnervensystem zu suchen ist. Man vermutet einen Ketamininduzierten gesteigerten Impulsstrom von rhombencephalen Zentren zur Erfolgsorganperipherie (31).

Obwohl in einigen Tierversuchen (37, 38) keine solche Aktivitätszunahme nachgewiesen werden konnte, so erscheint dies aufgrund der Versuchstechnik nicht als Gegenbeweis, zumal durch Vornarkose mit entsprechender Depression rhomben-

cephaler Substrate die Ketamintypische Kreislaufstimulation aufgehoben werden kann. (31)

Dieser Erklärungsmechanismus mit der Vorstellung einer zentral ausgelösten sympathisch-efferenten Cardio-stimulation läßt sich zudem gut in Einklang bringen mit den übrigen unter Ketaminanaesthesie zu beobachtenden Phänomenen. So läßt sich die Psychomimetik als Beeinflussung der Retikularformation, die Stimulierung der tonischen und phasischen Skelettmuskelaktivität mit dem Wegfall von Hemmungen auf rhombencephale Substrate im Rahmen der dissoziativen, cerebralen Wirkung von Ketamin erklären.

Die in dieser Untersuchung gemachte Beobachtung, daß die Kreislaufparameter nach Ketamininjektion anstiegen, wohingegen es während der Operation zu keinen signifikanten Veränderungen kam, läßt sich durchaus im Sinne einer ketamin-induzierten zentral gesteigerten sympathischen Efferenz interpretieren.

Dagegen muß das Ansteigen von Herzfrequenz und Blutdruck bei anderen Narkotika mit cardiodepressiver Eigenwirkung als mangelnde Blockade schmerzführender Afferenzen und als Folge des durch Operationsstreß erhöhten Sympthotonus gedeutet werden.

Eine Ketaminapplikation allein hat also bereits eine cardiostimulatorische Wirkung. Zudem bleibt auch unter Ketaminanaesthesie eine durch den operativen Eingriff induzierte Aktivitätssteigerung des sympatho-adrenalen und adreno-corticalen Systems, sowie ein Anstieg von STH nicht aus. Trotzdem kommt es bei kreislauf- und stoffwechselgesunden Patienten auch intraoperativ nicht zu gefährlichen Exazerbationen der Kreislaufparameter.

Aufgrund des diskutierten cardiostimulatorischen Effektes sollte Ketamin nicht bei Patienten mit Hypertonie (59, 66) oder mit Coronarerkrankungen (64), also generell bei allen kardiologischen Risikopatienten nicht angewendet werden.

Zusammenfassung
=====

VI) Zusammenfassung

Vorliegende Arbeit untersuchte die Auswirkungen einer Ketaminnarkose auf den Sympathikotonus, auf das hypophysär-adrenocorticale System, auf die Plasmakonzentrationen von STH und Insulin sowie auf das cardiovaskuläre System. Die Untersuchung wurde durchgeführt an 10 überwiegend sehr jungen stoffwechsel- und kreislaufgesunden Patienten, die sich einer Schieloperation zu unterziehen hatten.

Als hormonelle Parameter wurden die Plasmakonzentrationen von Adrenalin, Noradrenalin, ACTH, Cortisol, STH und Insulin als Herz-Kreislaufparameter Herzfrequenz und Blutdruck bestimmt.

Zu 3 verschiedenen Zeitpunkten wurden venöse Blutproben gewonnen: die erste Blutprobe 30 Minuten nach Praemedikation vor Einleitung der Anaesthesie, die zweite Blutprobe 5 Minuten nach Injektion der Anfangsdosis Ketamin und schließlich die dritte Blutentnahme während der Operation. Die Konzentrationen von Adrenalin und Noradrenalin im Plasma wurden spektralfluorometrisch nach einer modifizierten Trihydroxyindolmethode gemessen, die ACTH-Spiegel mit dem Kid der Firma IDW-Sprendlingen bestimmt und die Werte von Cortisol, STH und Insulin per Radioimmunassay ermittelt. Die Narkose wurde mit einer Anfangsdosis Ketamin in einer mittleren Dosierung von 1,81 mg/kg KG eingeleitet und gegebenenfalls durch Nachinjektion von einem Drittel der Anfangsdosis aufrechterhalten.

Für Adrenalin, ACTH und STH ergab sich ein mit dem Friedmann-Test auf dem 1%-Niveau gesicherter Anstieg der Konzentrationen über die Bestimmungszeitpunkte.

Noradrenalin und Cortisol waren mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% nach Ketamingabe und unter der Operation gegenüber dem Ausgangswert nach Praemedikation erhöht. Auch der Insulinspiegel erhöhte sich unter Narkose und chirurgischem Eingriff.

Ebenso konnte sowohl für die Blutdruckwerte, als auch für die Herzfrequenz teststatistisch eine signifikante Erhöhung bereits nach Ketaminwirkung allein nachgewiesen werden.

Diese Reaktion der Kreislaufparameter wurde gedeutet im Sinne eines ketamininduzierten zentral gesteigerten, sympathisch efferenten Impulses.

Abbildungen und Tabellen
=====

Erläuterungen zu den Abbildungen 1 - 14:

- a) Die in folgenden Abbildungen auf der Abszisse angegebenen 3 Zeitpunkte bedeuten:

Zeitpunkt I : 30 Minuten nach Praemedikation

Zeitpunkt II : unmittelbar nach Injektion der
Anfangsdosis Ketamin

Zeitpunkt III: während der Operation

- b) Bei den Abbildungen 2, 4, 6, 8, 10, 12 wurden die Einzelwerte der Zeitpunkte I, II und III des jeweiligen Hormons für jeden Patienten aufgetragen und durch Linien verbunden. Der Verlauf dieser Linien bedeutet dabei keinesfalls ein lineares Verhalten der Plasmaspiegel zwischen den einzelnen Meßzeitpunkten. Vielmehr sollen die Linien den Unterschied der Hormonkonzentrationen zwischen den verschiedenen Zeitpunkten graphisch verdeutlichen. Die Zahlen in Klammern an den Linien beziehen sich auf den jeweiligen Patienten.

Abbildung 1: Arithmetische Mittelwerte und Standardabweichungen (s) der Plasma-Adrenalin-Konzentrationen zu den 3 Zeitpunkten

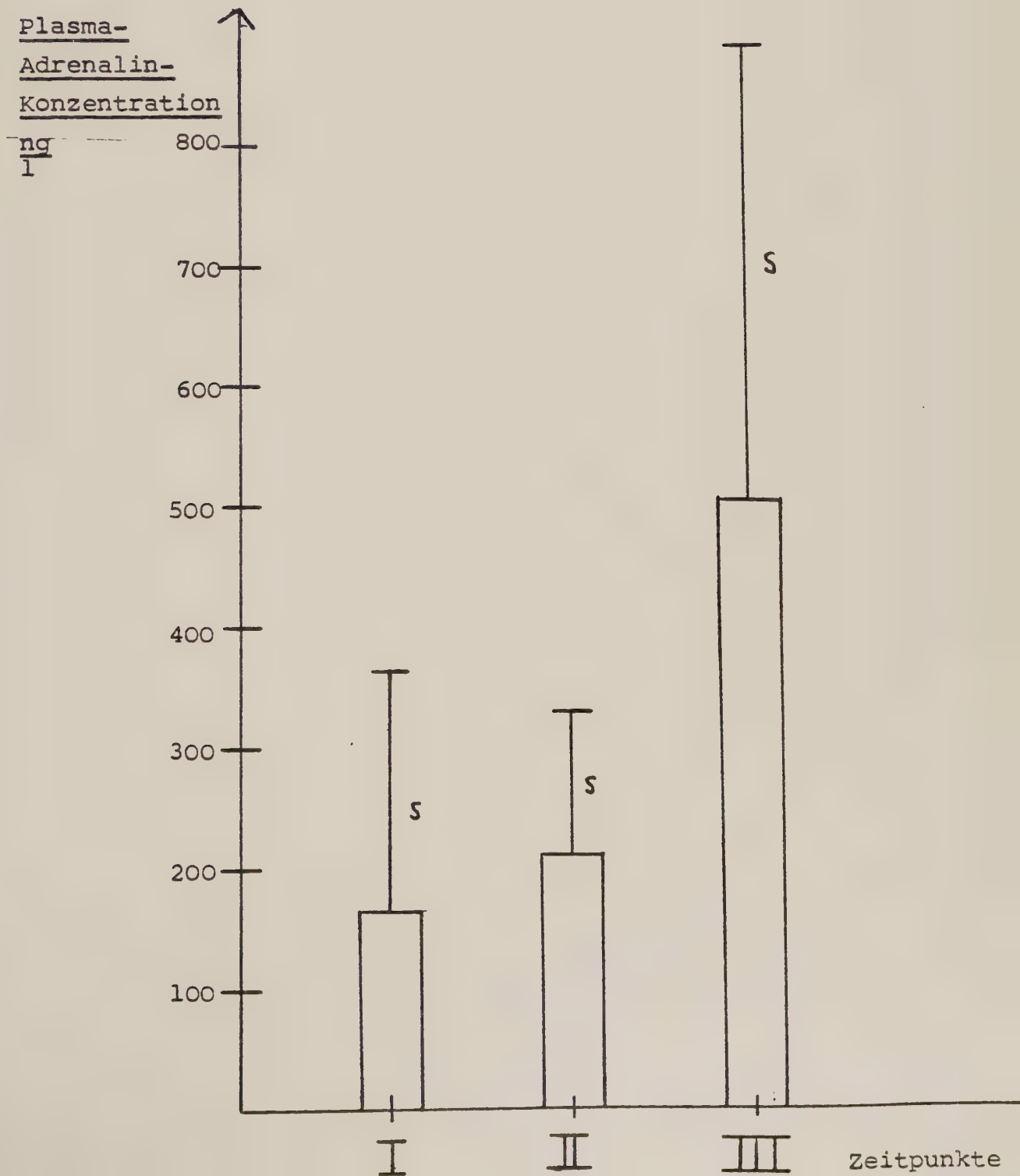


Abbildung 2: Plasma-Adrenalin Spiegel zu den
3 Zeitpunkten bei jedem
einzelnen Patienten

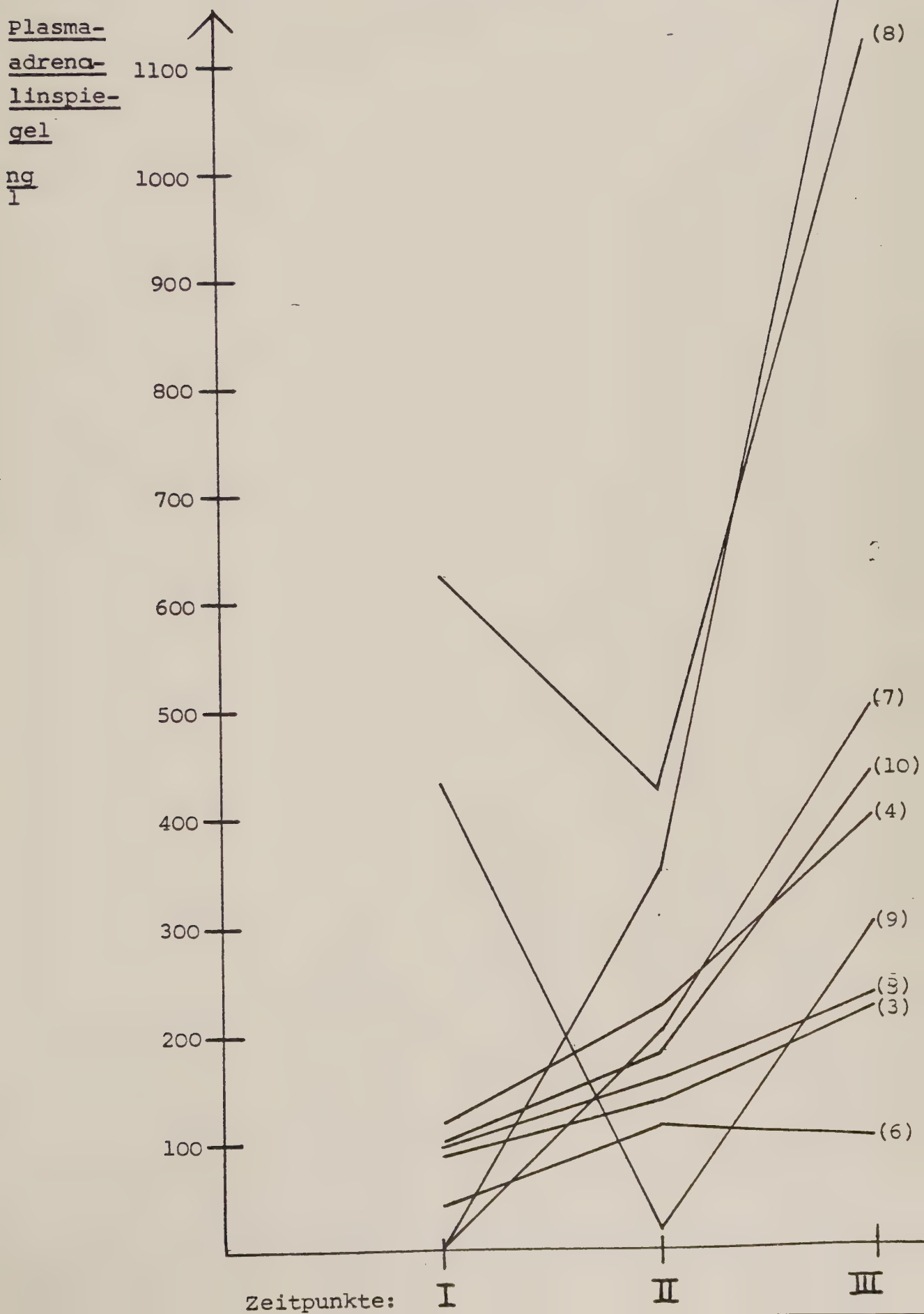


Abbildung 3: Arithmetische Mittelwerte und Standardabweichungen (s) der Plasma-Noradrenalin-konzentrationen zu den 3 Zeitpunkten

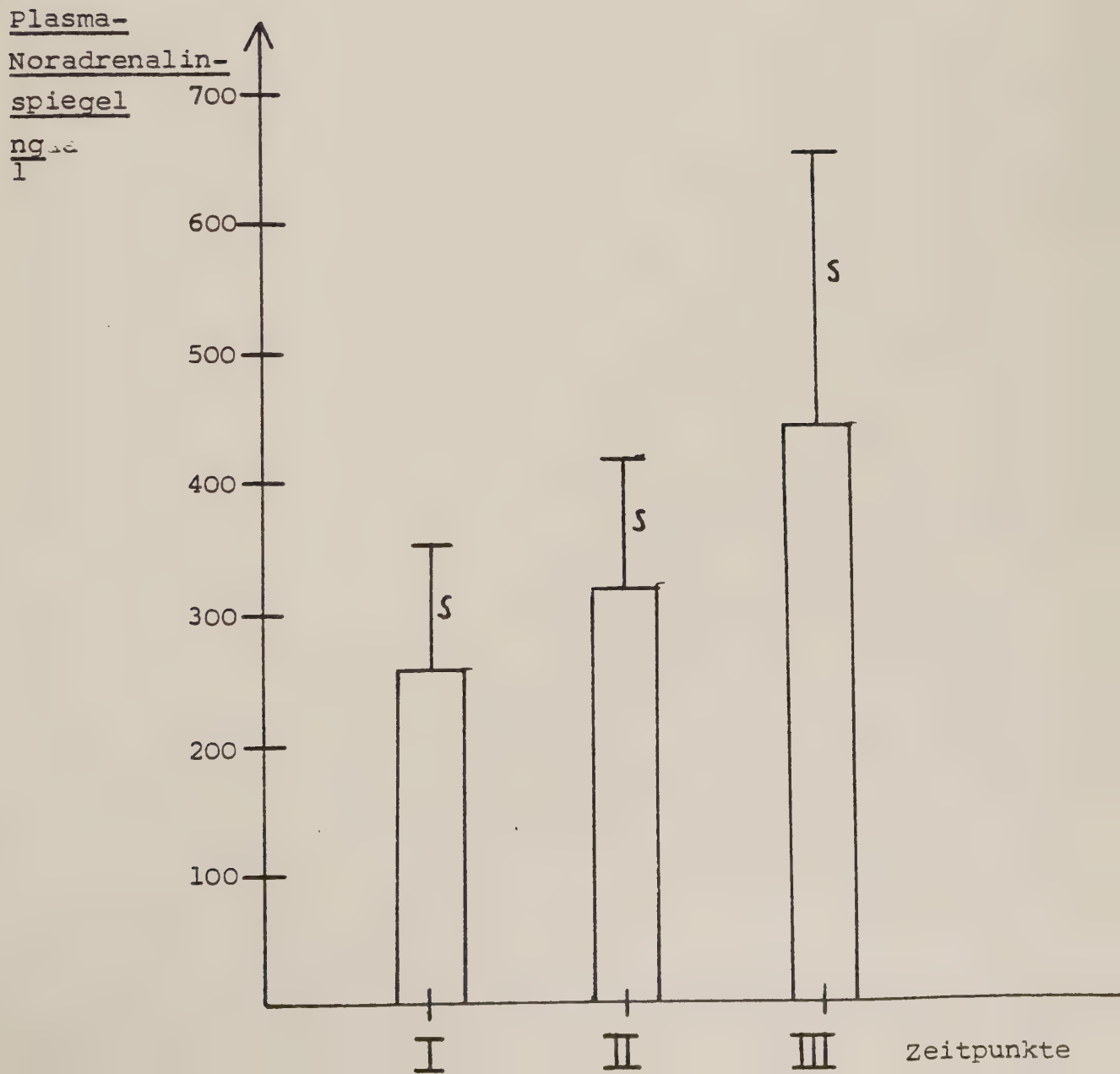


Abbildung 4: Plasma-Noradrenalin-
spiegel zu den
3 Zeitpunkten bei jedem einzelnen Patienten

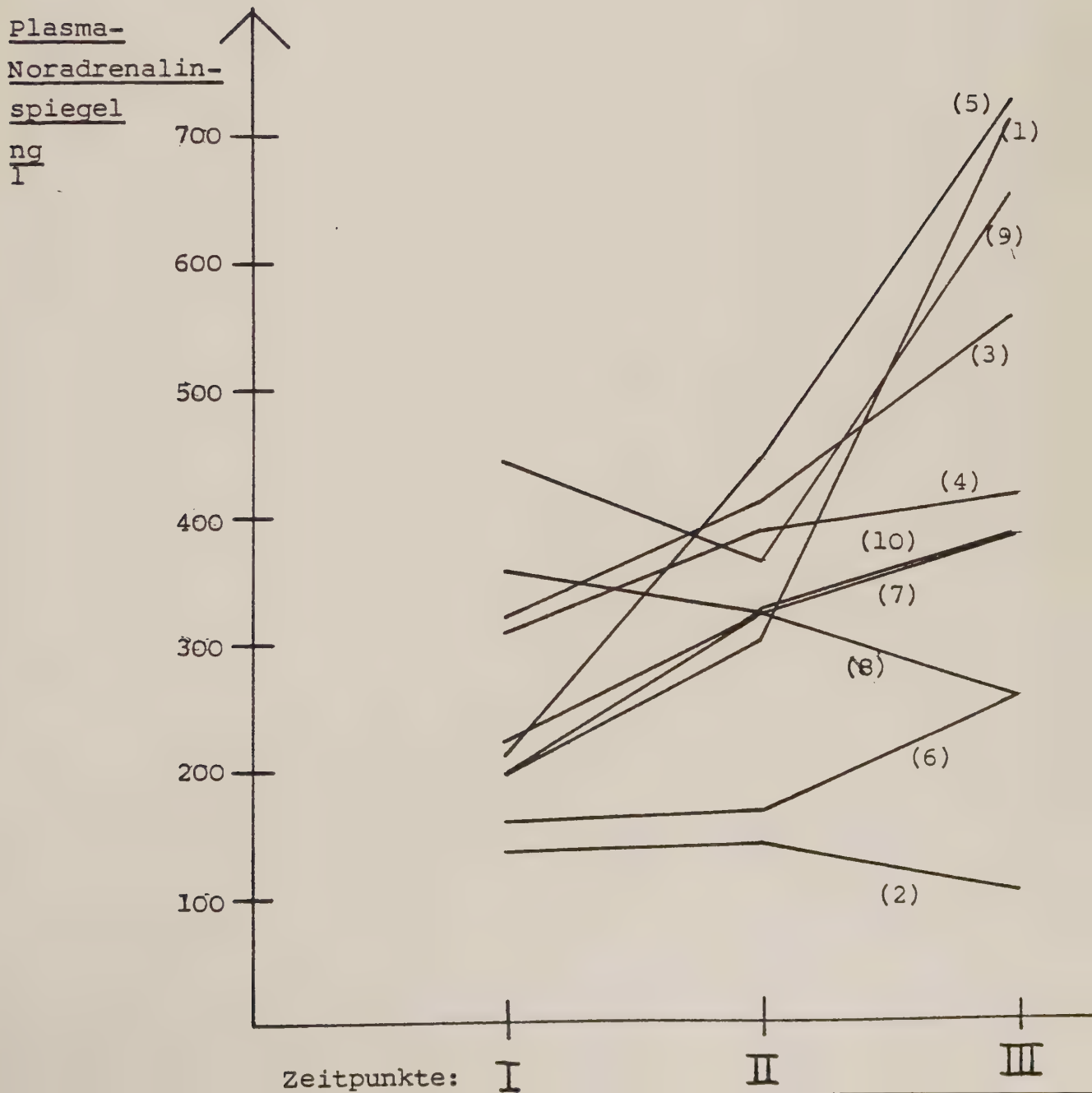


Abbildung 5: Arithmetische Mittelwerte und Standardabweichungen (s) der Plasma-Cortisol-konzentrationen zu den 3 Zeitpunkten

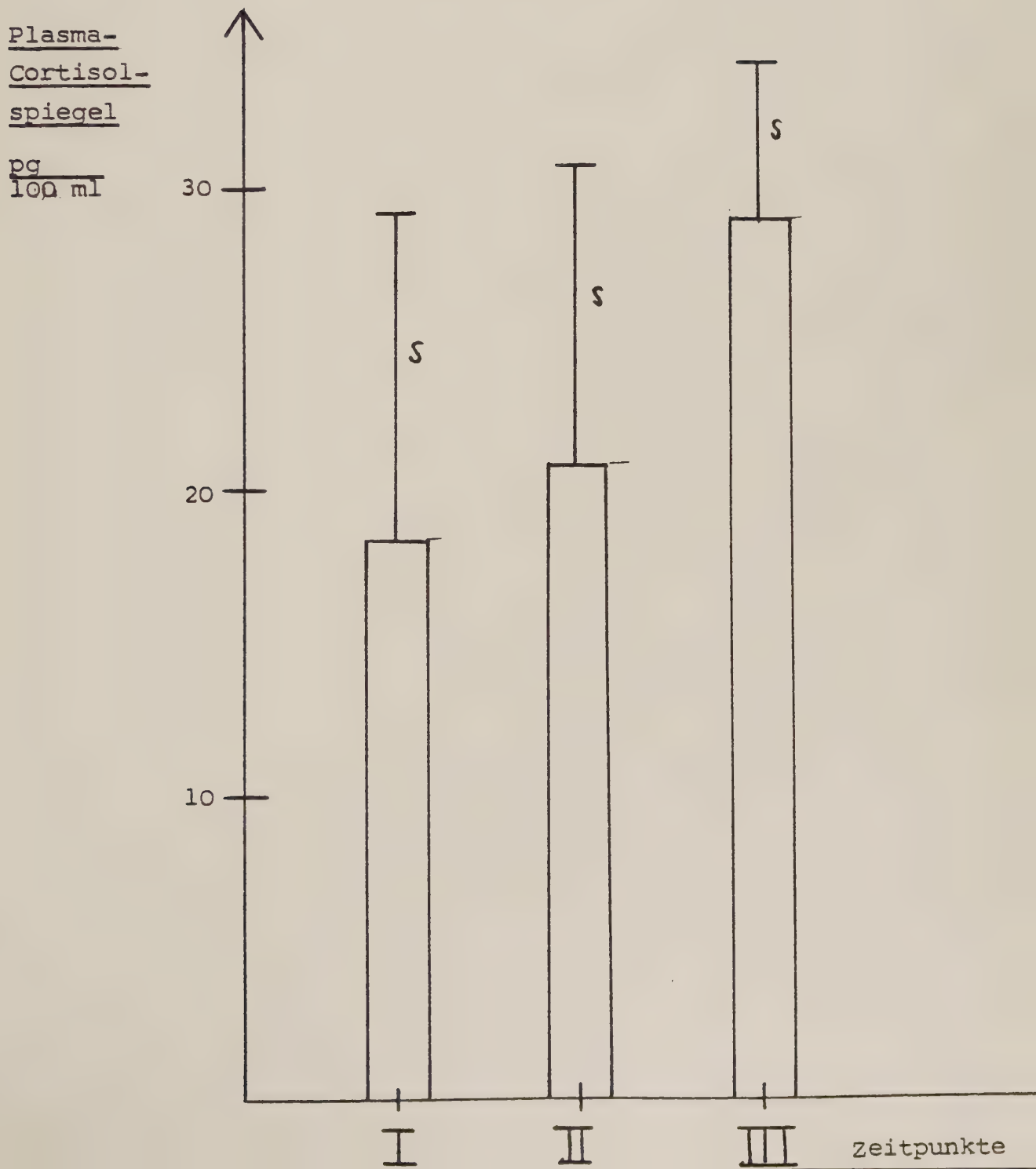


Abbildung 6: Plasma-Cortisolspiegel zu den
3 Zeitpunkten bei jedem einzelnen Patienten

Plasma-
Cortisol-
spiegel
pg
100 ml

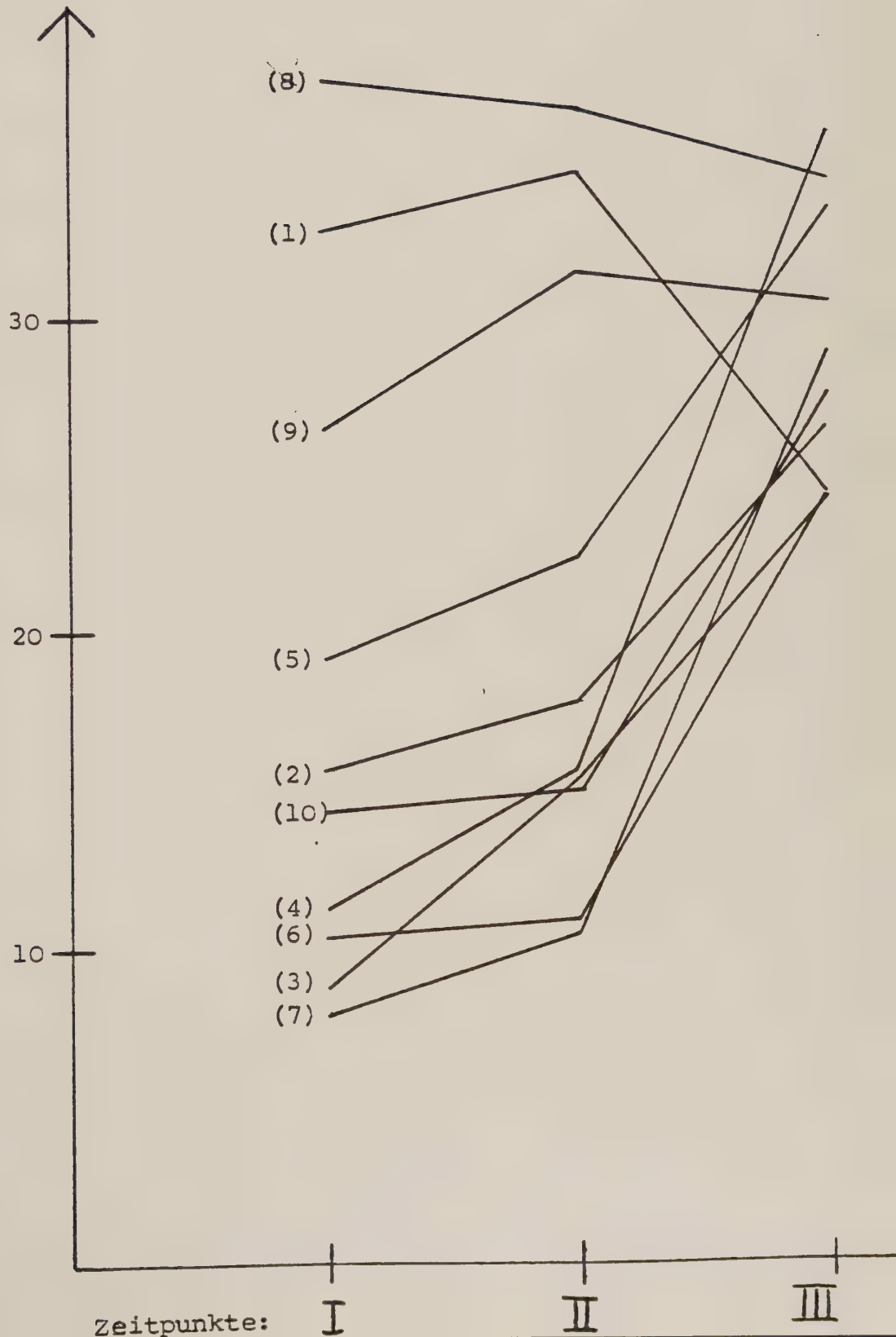


Abbildung 7: Arithmetische Mittelwerte und Standardabweichungen (s) der Plasma-ACTH-konzentrationen zu den 3 Zeitpunkten

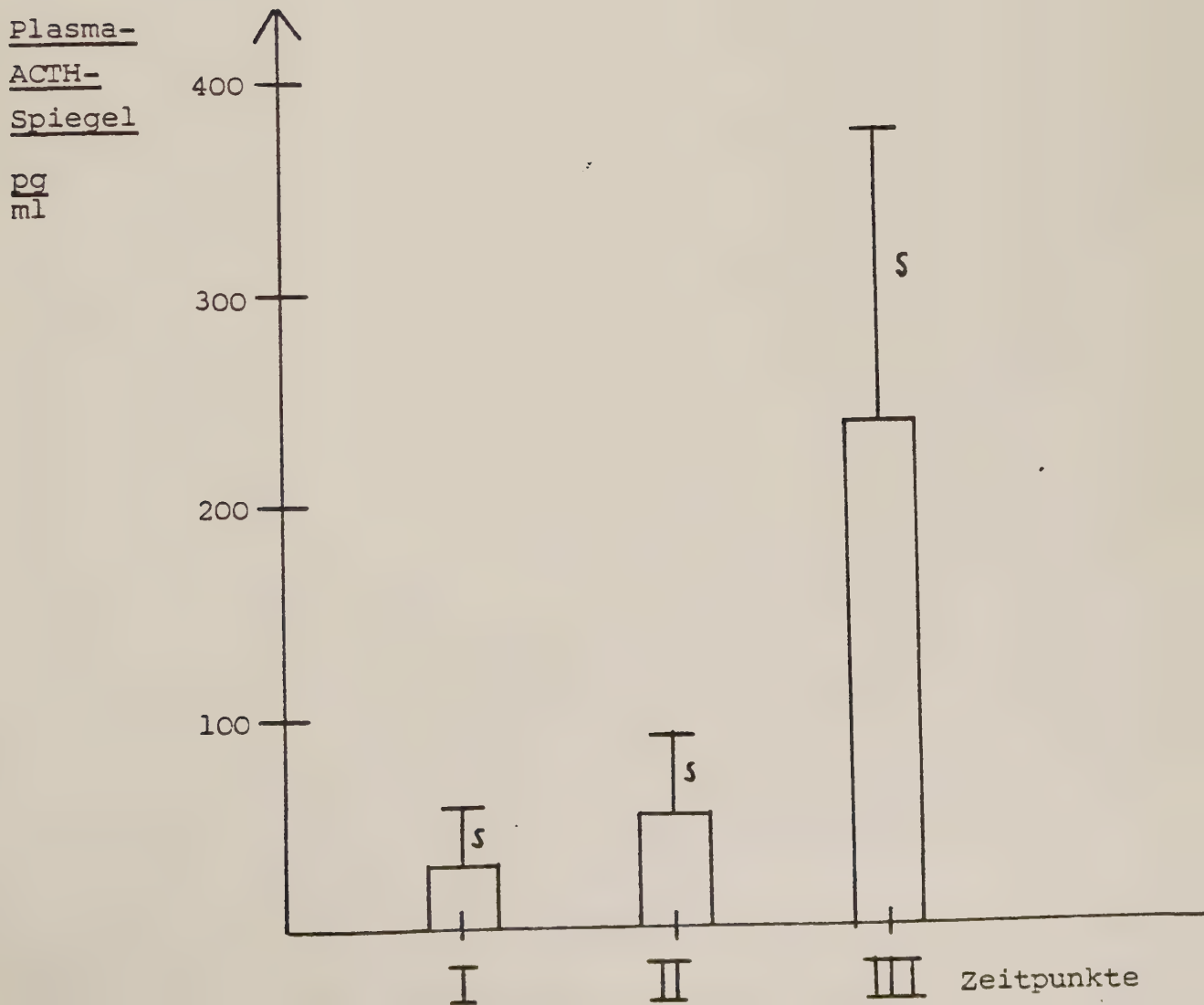


Abbildung 8: Plasma-ACTH-Spiegel zu den 3 Zeit-
Zeitpunkten bei jedem einzelnen Patienten

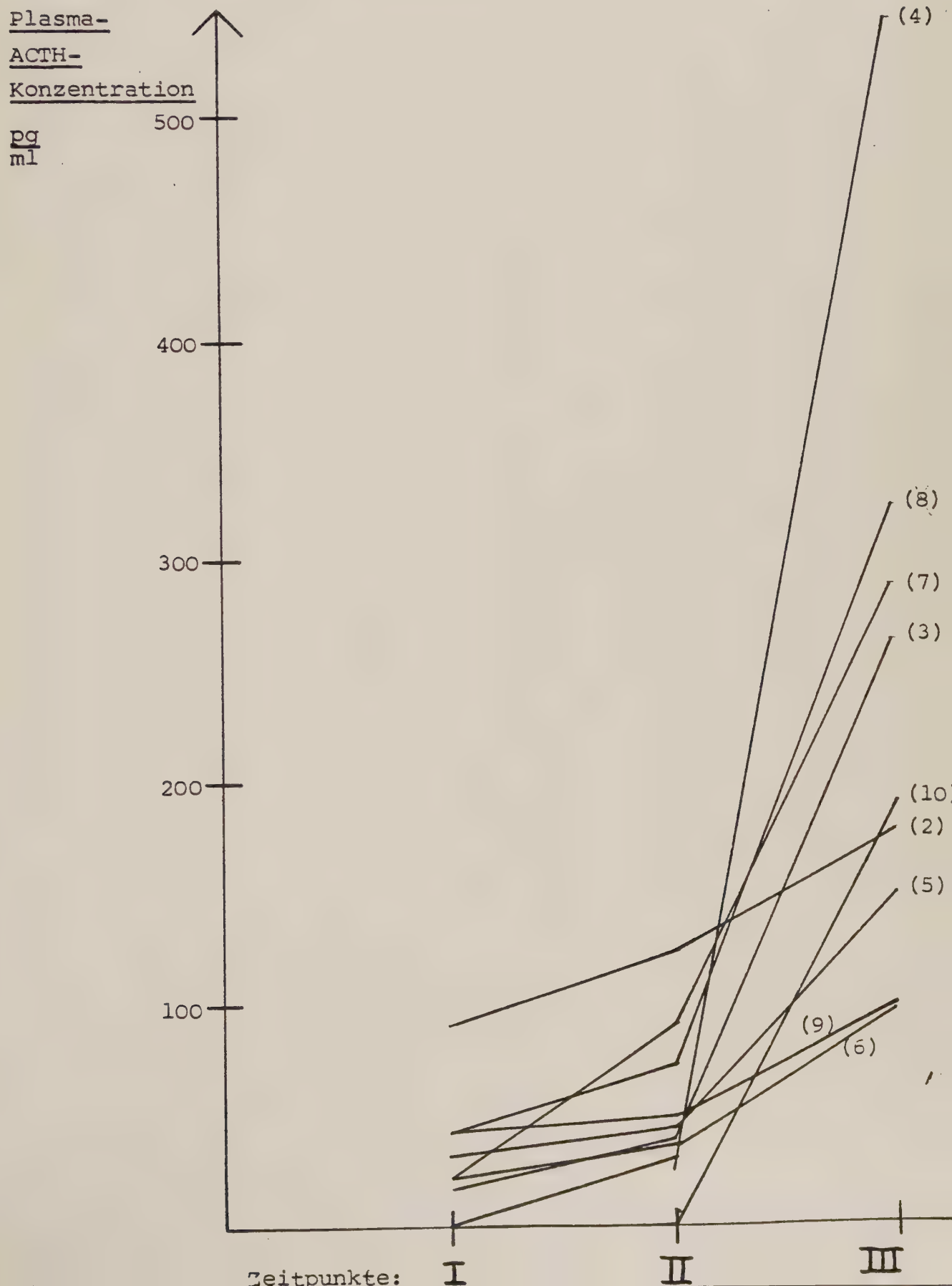


Abbildung 9: Arithmetische Mittelwerte und Standardabweichungen (s) der Plasma-STH-Konzentrationen zu den 3 Zeitpunkten

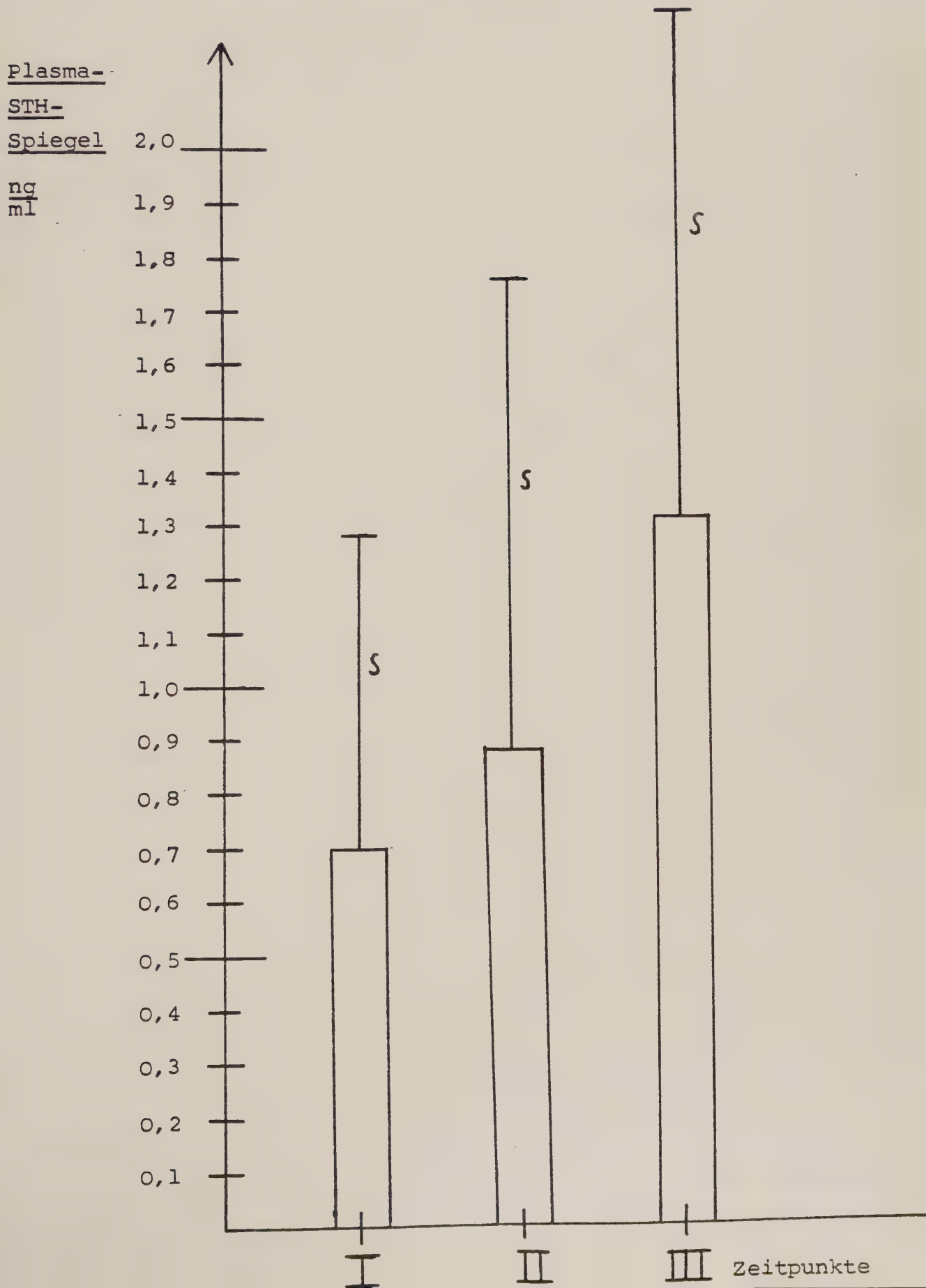


Abbildung 10: Plasma-Somatotropin-Spiegel zu den 3 Zeitpunkten bei jedem einzelnen Patienten

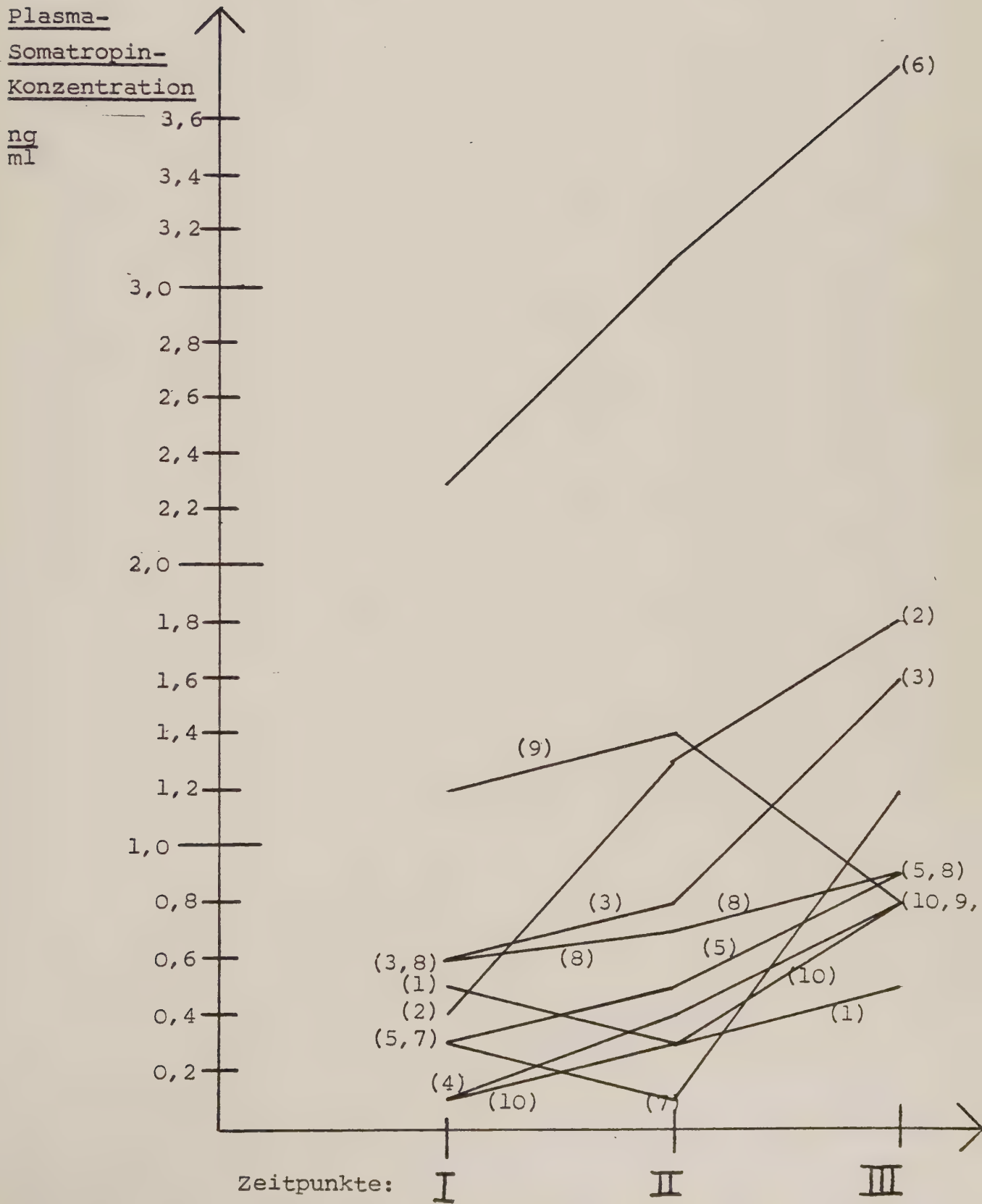


Abbildung 11: Arithmetische Mittelwerte und Standardabweichungen (s) der Plasma-Insulin-Konzentrationen zu den 3 Zeitpunkten

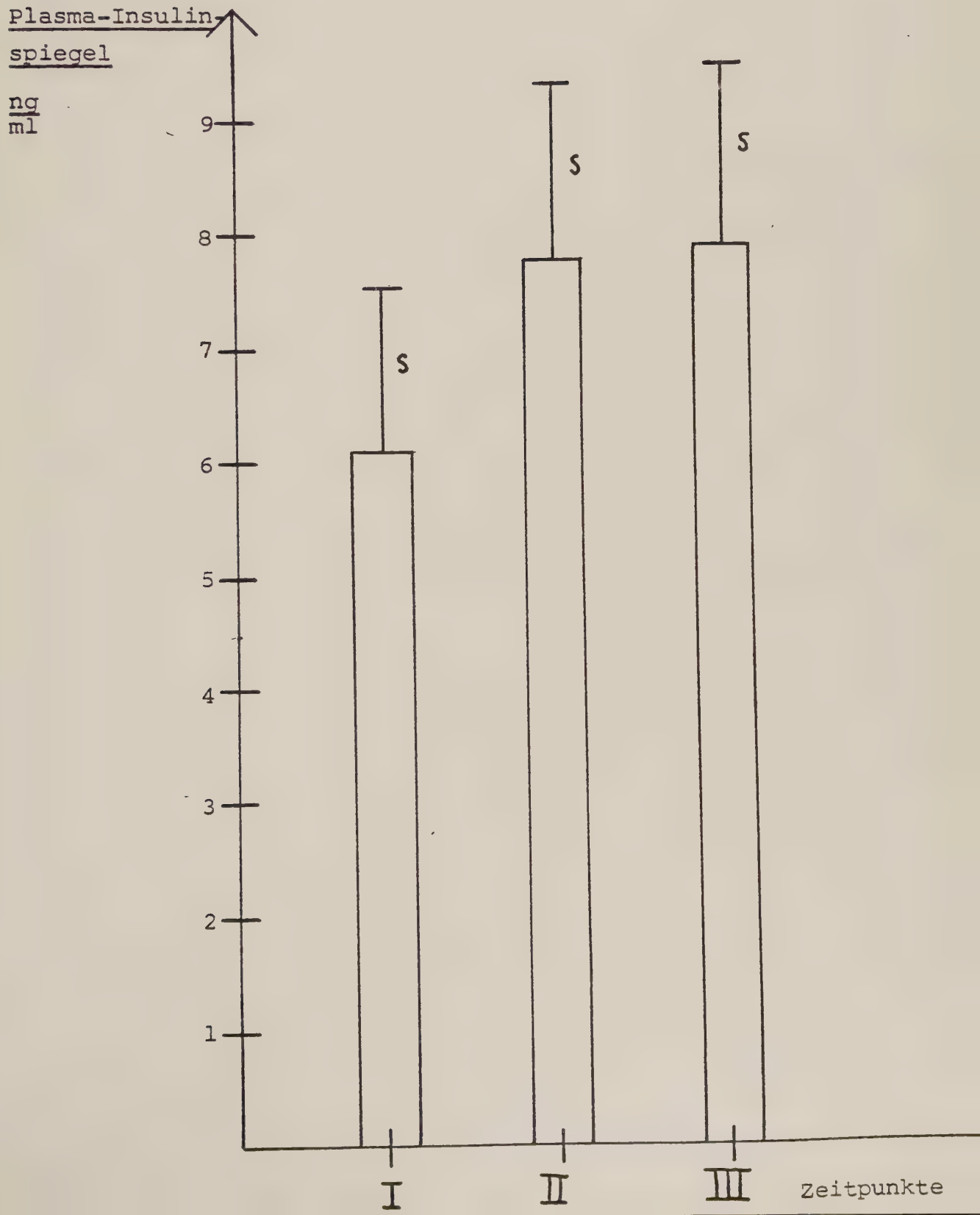


Abbildung 12: Plasma-Insulin-Spiegel zu den
3 Zeitpunkten bei jedem einzelnen Patienten

Plasma-Insulin
Konzentration
 $\frac{\text{ng}}{\text{ml}}$

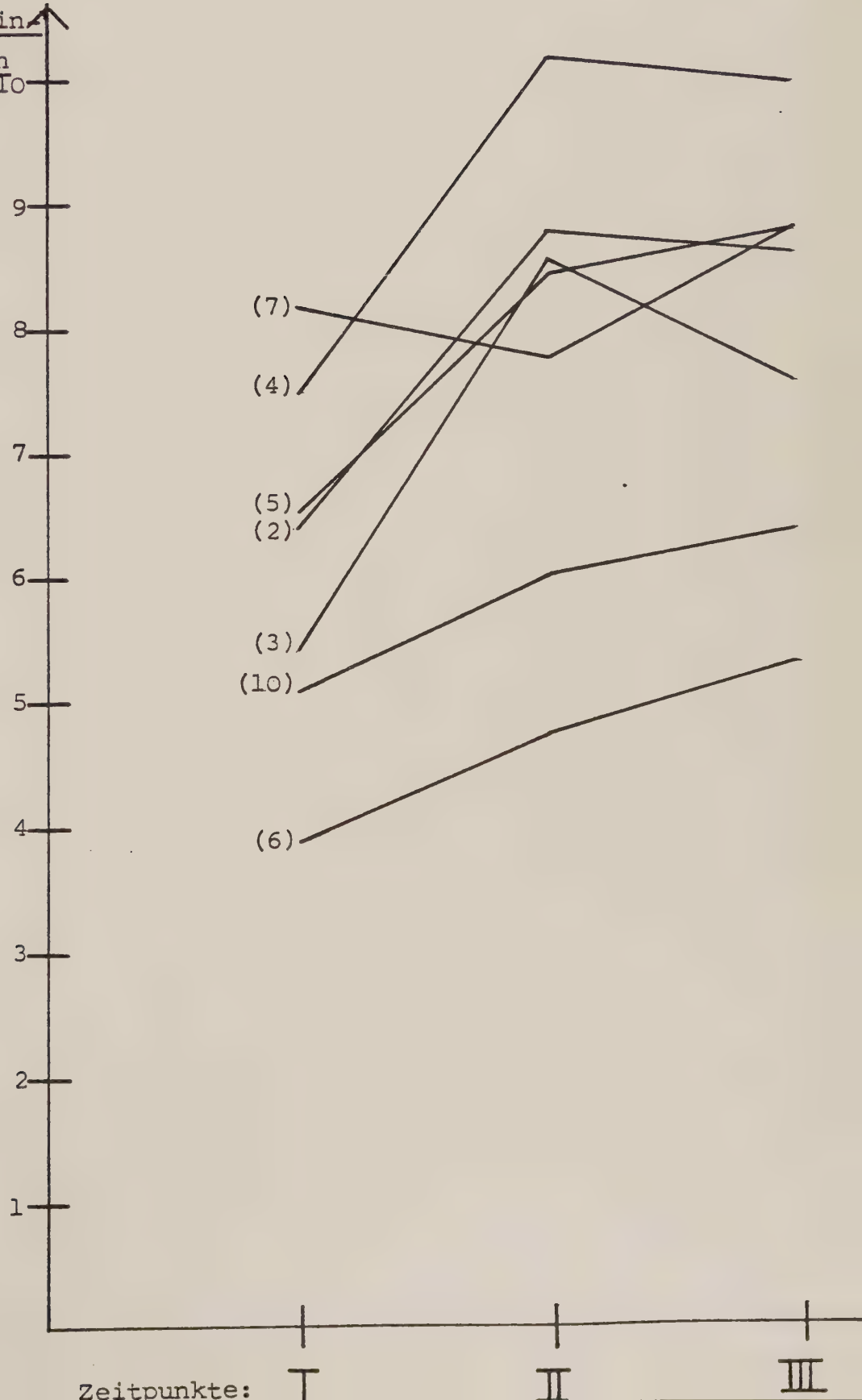


Abbildung 13: Arithmetische Mittelwerte und Standardabweichungen (s) des arteriellen Mittel-
druckes (nach Wetzler) zu den 3 Zeitpunkten

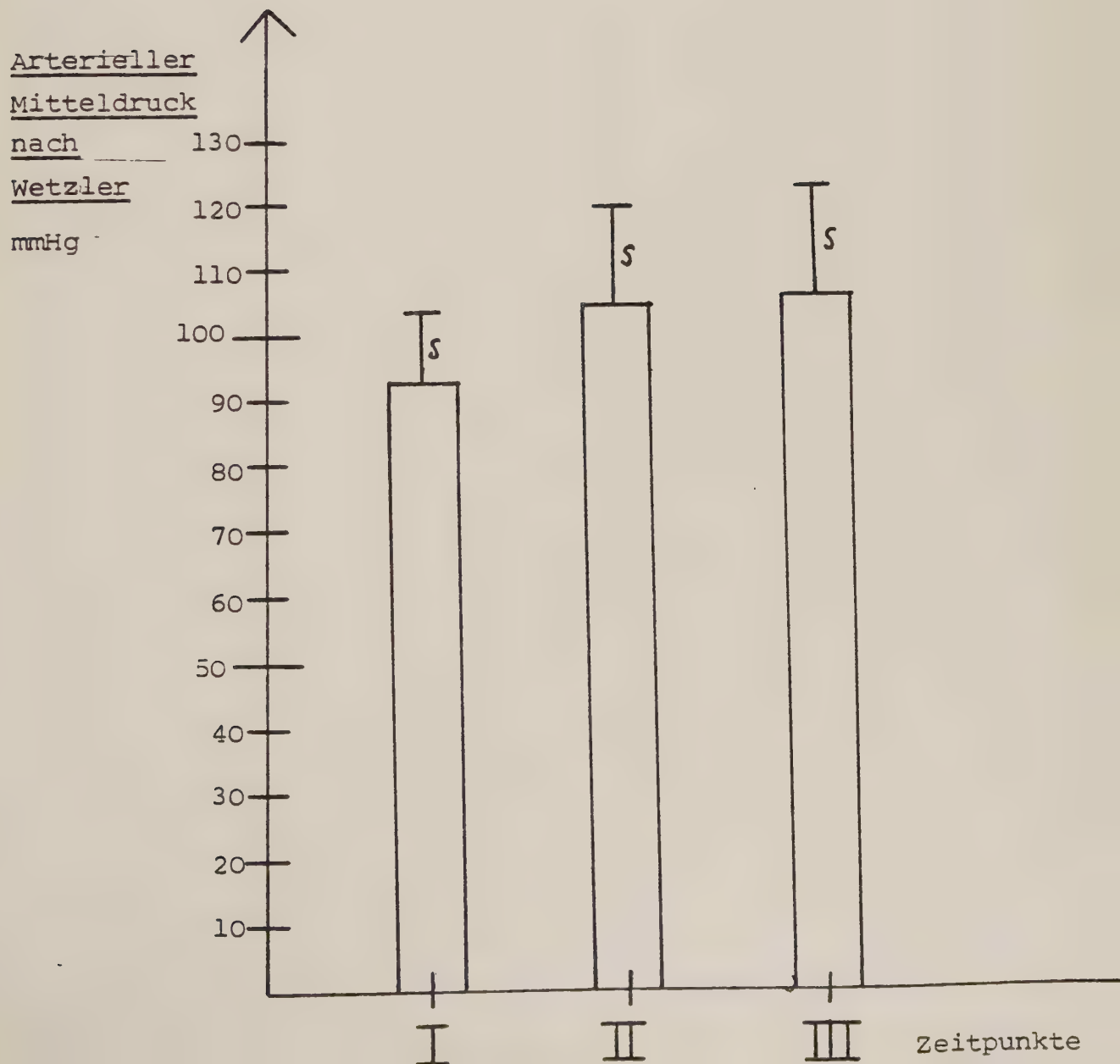


Abbildung 14: Arithmetische Mittelwerte und Standardabweichungen (s) der Herzfrequenz zu den 3 Zeitpunkten

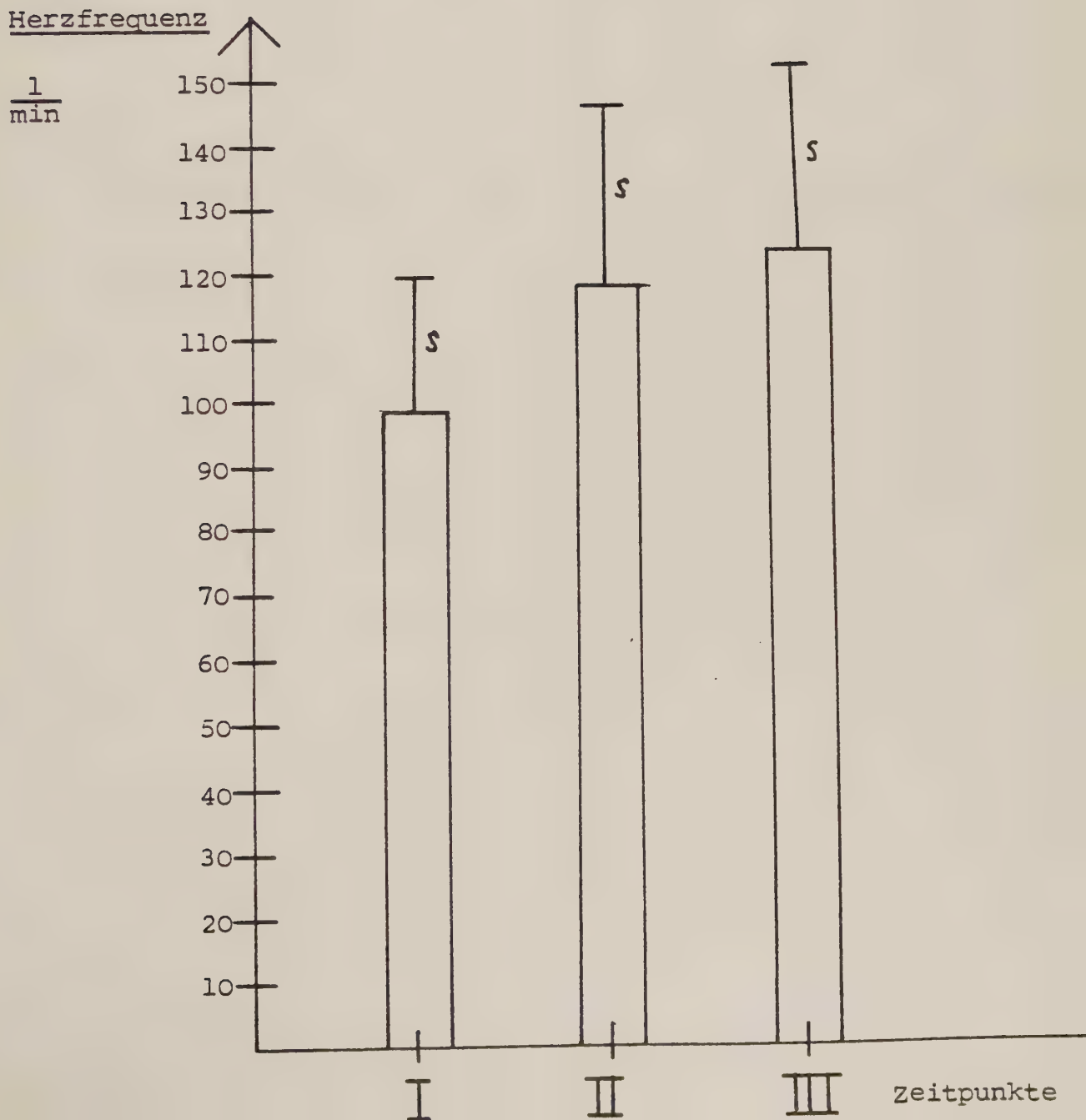


Abb. 15

Parameter	Z e i t p u n k t e					
	I		II		III	
	Mittel- werte	Stand. abwchg	Mittel- werte	Stand. abwchg	Mittel- werte	Stand. abwchg
Adrenalin	166,26	303,09	212,17	117,97	507,55	384,47
Noradrenalin	254,1	97,16	317,33	96,86	442,11	212,09
ACTH	30,08	27,81	52,98	37,78	237,11	140,34
Cortisol	18,42	10,50	20,84	10,05	29,03	4,36
Insulin	6,14	1,48	7,85	1,85	7,92	1,61
STH	0,70	0,59	0,89	0,88	1,31	0,96
AMD ^x	93	11	104	15	106	17,4
Herzfrequenz	98	20	118	28	123	29,39

Einheiten:

Adrenalin: $\frac{ng}{l}$

Insulin: $\frac{ng}{ml}$

Noradrenalin: $\frac{ng}{l}$

STH: $\frac{ng}{ml}$

ACTH: $\frac{pg}{ml}$

AMD: mmHg

Cortisol: $\frac{pg}{100ml}$

Herzfrequenz: $\frac{1}{min}$

^xAMD: Arterieller Mitteldruck nach Wetzler

Abb. 16

Patienten:										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Adrenalin $\frac{ng}{l}$	0	148	89	120	97	44	0	625,7	435,8	103
Noradrenalin $\frac{ng}{l}$	199,8	134	320	308	208	157	198	354	440,2	222
ACTH $\frac{pg}{ml}$	1	90,8	17,0	0,1	32,3	22,1	20,8	43,1	44	0,1
Cortisol $\frac{pg}{100ml}$	32,9	15,5	8,8	11,2	19,2	10,3	7,9	37,6	26,6	14,2
Insulin $\frac{ng}{ml}$	1	6,4	5,4	7,5	6,5	3,9	8,2	1	4,0	5,1
STH $\frac{ng}{ml}$	0,5	0,4	0,6	0,1	0,3	2,3	0,3	0,6	1,2	0,1
Adrenalin $\frac{ng}{ml}$	352,8	286	140	228	162	117	204	424	19,3	188
Noradrenalin	304,7	142	408	386	444	168	320	317	364	318
ACTH	21,1	123,7	39,7	17,3	44,9	36,5	90,4	74,2	49,9	0,1
Cortisol	34,8	17,8	13,4	15,3	22,4	10,8	20,4	36,8	31,7	15,0
Insulin	1	8,8	8,6	10,2	8,5	4,7	7,8	1	11,8	6,0
STH	0,3	1,3	0,8	0,4	0,5	3,1	0,1	0,7	1,4	0,3
Adrenalin	1265	487	220	398	232	100	504	1118	305	444
Noradrenalin	710,6	99	552	414	721	251	380	255	655	382
ACTH	65,6	177	263	546	148,2	102,5	288	323	96,7	188
Cortisol	24,5	26,6	24,2	35,8	24,3	24,3	28,9	34,5	30,5	27,6
Insulin	1	8,6	7,6	20,0	5,3	8,8	8,8	3,5	1	6,4
STH	0,5	1,8	1,6	0,8	0,9	3,8	1,2	0,9	0,8	0,8

Zeitpunkt I:

Zeitpunkt II:

Zeitpunkt III:

Patient-Nr.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Geschlecht	männl.	männl.	weibl.	männl.	männl.	männl.	männl.	männl.	männl.	männl.
Alter Jahre	9	11	12	13	14	23	41	4	5	9
Gewicht kg	35,0	33,0	44,5	65,5	42,0	75,0	87,0	17,5	23,0	37,0
Operations- Dauer min	40	30	30	25	20	55	25	25	30	30
Anaesthesie- Dauer min	50	40	45	45	35	65	45	35	45	45
Praemedikation	Thalamonal ^R Atropin	DHB Atropin	Atosil ^R Dolantlin Atropin	Atosil ^R Dolantlin	DHB Atropin	Thalamonal ^R Atropin	Atosil ^R Atropin Dolantlin ^R	DHB Atropin	DHB Atropin	DHB Atropin

Abb. 17

Literaturverzeichnis
=====

VIII) Literaturverzeichnis:

- 1) Abdulla W, Cordes U, Sostegno C, Beyer J, Frey R, Gärtner J (1979)
Vergleichende Untersuchungen über den Katecholaminspiegel im Plasma unter Elektrostimulations- und Neuroleptanaesthesia.
Anaesthesiast 28 : 237
- 2) Abdulla W, Sostegno C, Frey R, Gärtner J (1979)
Plasma-Cortisol-Verhalten bei Operationen am Auge unter Elektrostimulationsanaesthesia.
Anaesthesist 28 : 243
- 3) Alexander J P (1971)
Ketamine anesthesia.
Br. Med. J. 3 : 46
- 4) Bageant T E, Petty W (1973)
Ketamine and the oxyhemoglobin dissociation Curve.
Anaesth. Analg. 52 : 905
- 5) Baraka A, Harrison T, Kachachi T (1973)
Catecholamine Levels after Ketamine anaesthesia in man.
Anaesthesia and Analgesia 52 : 198
- 6) Berlin J, Hillischer C, Fessl de Alemang E, Karduck A, Bartholome W (1977)
Tranquanalgesie als Alternativ-Narkoseverfahren für den Katastrophenfall.
Notfallmedizin 3 : 153

- 7) Böhmert F, Henschel W F (1969)
Klinische Beobachtungen mit Ketamine unter besonderer Berücksichtigung von Kreislauf und Atmung.
Anaesthesiologie und Wiederbelebung 40 : 93
- 8) Chen G, Ensor C, Russell D, Bohner B (1959)
The pharmacology of 1-(1-phenylcyclohexyl)-piperidine-HCL.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 127 : 241
- 9) Coppel D C, Borvill J G, Dundee J W (1973)
The taming of Ketamine.
Anaesthesia 28 : 293
- 10) Cordes U, Georgi M, Günther R, Beyer J (1980)
Adrenale und extraadrenale Phäochromozytome. Diagnostik und Lokalisation durch Bestimmung der Plasma-Katecholamine.
Dtsch. Med. Wochenschr. 104 : 317
- 11) Corssen G (1972)
Ketamin als Anaesthetikum für den Asthma-Patienten.
Anesthesia and Analgesia 51 : 588
- 12) Corssen G, Domino E F (1966)
Dissociative Anaesthesia.
Anaesth. Analg. Curr. Res. 49 : 29
- 13) Cunitz G, Plötz J, Michel B (1974)
Untersuchungen über den Einfluß der Narkose auf das Hypophysenvorderlappen-Nebennierenrinden-System anhand von Ascorbinsäurebestimmungen.
Anaesthesist 23 : 520

- 14) Domino E F, Chodoff P, Corssen G (1965)
Pharmacologic effects of CI-581, a new
dissociative anesthetic, in man.
Clin. Pharmacol. Ther. 6 : 279

- 15) Dowdy E, Kaya K (1968)
Studies of the mechanism of cardiovascular response
to CI-581.
Anaesthesiology 29 : 931

- 16) Euler U S (1964)
Quantitation of stress by catecholamine analysis.
Clin. Pharmacol. Ther. 5 : 398

- 17) Göthert M, Schmoldt A, Thielecke G (1974)
Zum Wirkungsmechanismus von Inhalationsnarkotica auf
die Katecholaminfreisetzung aus dem Nebennierenmark.
Anaesthesist 23 : 137

- 18) Havers I, Kreppel E, Hack G (1972)
Das Verhalten der Katecholamine bei lang-
dauernden Eingriffen in Peridural-, Halothan-,
Methoxyfluran- und Neuroleptanalgesie.

- 19) Hensel I, Braun M, Kettler D, Knoll D,
Martel J, Paschen K (1972)
Untersuchungen über Kreislauf- und Stoffwechsel-
veränderungen unter Ketamin-Narkose.
Anaesthesist 21 : 44

- 20) Hensel I, Braun M, Kettler D, Knoll D, Martel J,
Paschen K, Bretschneider H J (1973)
Tierexperimentelle Untersuchungen zur Frage der
Katecholaminaktivität unter Ketaminnarkose.
Anaesthesiologie und Wiederbelebung 69 : 63

- 21) Hirassawa H, Yonezawa T (1975)
The Effects of Ketamine and Innovar on the
Renal Cortical and Medullary Blood Flow of
the Dog.
Anaesthesist 24 : 349

- 22) Jäättelä A, Tammisto T, Nikki P, Takki S (1972)
Effect of operative stress on plasma catecholamines
in treated and untreated hypertensive patients.
Annals of Clinical Research 4 : 84

- 23) Jeffrey H, Halter J B, Eugene, Pflug A E,
Porte D J (1977)
Mechanism of Plasma Catecholamine Increases
During Surgical Stress in Man.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 45 : 936

- 24) Josten K U, Stoeckel H, Lauwen P, Mosebach K-O,
Schulte am Esch J, Rommelsheim K (1980)
Das Verhalten der hGH-Sekretion bei Schwerver-
letzten.
Anaesth. Intensivther. Notfallmed. 15 : 213

- 25) Kettler D (1973)
Sauerstoffbedarf und Sauerstoffversorgung des
Herzens in Narkose.
Anaesthesiologie und Wiederbelebung 67 :

- 26) Knoche E, Traub E, Dick W (1978)
Möglichkeiten der medikamentösen Beeinflussung
von unerwünschten Nebenwirkungen und Aufwach-
reaktionen nach Ketamin-Anaesthesie.

- 27) Kreuscher H, Gauch H (1969)
Kreislaufanalytische Untersuchung bei Anwendung
von Ketamine am Menschen.
Anaesthesiologie und Wiederbelebung 40 : 52

- 28) Kreuscher H, Baar H A, Böhm-Jorkovic K,
Fischer D (1973)
Der Einfluß von Ketamin auf Herzzeitvolumen,
Nierenzeitvolumen und Nierenfunktion.
Anaesthesiologie und Wiederbelebung 69 : 141
- 29) Kreuscher H, Eyrich K, Foldes F F, Herrschaft H,
Kugler J, List W F, Sun S, Taube H D (1973)
Podiumsdiskussion
Anaesthesiologie und Wiederbelebung 69 : 263
- 30) Langrehr D, Alai P, Andelkovic J, Kluge J (1967)
Zur Narkose mit Ketamin: Bericht über erste
Erfahrungen in 500 Fällen.
Anaesthesist 16 : 308
- 31) Langrehr D, Singbartl G (1980)
Nebennierenrinden-Cortisol, Nebennierenmark-Katecholamin,
sympathische Membranwirkung, Blockadeexperimente.
Erlanger Anaesthesieseminare 1980, Seite 25 - 39
- 32) Langrehr D, Stolp W (1969)
Der Einfluß von Ketamin auf verschiedene Vitalfunk-
tionen des Menschen (experimentelle Untersuchungen
und klinische Erfahrungen bei 1300 Fällen).
Anaesthesiologie und Wiederbelebung 40 : 25
- 33) Langrehr D (1969)
Dissoziative Anaesthesie durch Ketamin.
Akt. Chir. 2 : 71
- 34) List W, Cascorbi H F (1973)
Druckanstieg im Liquor cerebrospinalis.
Anaesthesiologie und Wiederbelebung 69 : 218

- 35) Loers J-F (1973)
Ketamine-Dehydrobenzperidol- und Ketamine-
Diazepam-Kombinationsnarkose in der Neuroradiologie.
Anaesthesist 22 : 127
- 36) Madsen N, Fog-Moller F, Christiansen C, Vester-
Andersen T, Engquist A (1978)
Cyclic AMP, adrenaline and noradrenaline in
plasma during surgery.
Br. J. Surg. 65 : 191
- 37) Mcgrath J C, Mackenzie J E, Millar R A (1975)
Effects of Ketamine on central sympathetic
discharge and the baroreceptor reflex during
mechanical ventilation.
Br. J. Anaesth. 47 : 1141
- 38) Mcgrath J C, Mackenzie J E, Millar R A (1975)
Effects of Ketamine on central sympathetic
discharge circulatory and baroreceptor responses.
Br. J. Anaesth. 5 : 634
- 39) Miller E D, Gianfagna W, Ackerly J A,
Peach M J (1979)
Converting-enzyme activity and pressor responses
to Angiotensin I and II in the rat awake and
during anaesthesia.
Anaesthesiology 50 : 88
- 40) Miller E, Dailey D, Kaplan J, Rogers P (1975)
The effect of Ketamine on the renin-angiotensin
system.
Anaesthesiology 42 : 503

- 41) Montel H, Starke K, Görlitz B-D,
Schümann H J (1973)
Tierexperimentelle Untersuchungen zur Wirkung
des Ketamins auf periphere sympathische Nerven.
Anaesthesist 22 : 111

- 42) Muhlmann-Weill M, Mangeney F, Gauthier-Lafaye J-P (1972)
Die Bedeutung der Kombinationsanaesthesie mit
Ketamin und Diazepam.
Anesth. Anal. Rean. 29 : 3

- 43) Newsome H H (1975)
Growth hormone in surgical stress.
Surgery, St. Louis 77 : 475

- 44) Nistico G, Pisanti N, Rotiroti D, Preziosi P,
Cnoccolo R, Martino G, Nistico G M (1978)
Effects of Althesin and Ketamine on resting and
stress stimulated adrenocortical activity in
rats.
Br. J. Anaesth. 50 : 891

- 45) O'Boyle A, Gannon D, Hingerty D (1973)
Sympatho-Adrenal Response to Stress.
Journal of the Irish Medical Association 24 : 699

- 46) Osswald P-M, Hartung H-J (1980)
Klinische Pharmakologie der intravenösen
Einleitungsnarkotika.
Anaesthesiologie und Intensivmedizin 1 : 9

- 47) Oyama T, Matsumoto F, Kudo T (1970)
Effects of Ketamine on adrenocortical function
in man.
Anaesthesia and Analgesia 49 : 697

- 48) Oyama T, Toyota M, Shinozaki Y, Kudo T (1977)
Effects of morphine and Ketamine anaesthesia and surgery on plasma concentrations of luteinizing hormone, Testosterone and Cortisol in man.
Br. J. Anaesth. 49 : 983
- 49) Peter K, Altstaedt F, Hollmann G, Klose R, Mayr J (1973)
Verhalten der Katecholaminspiegel im Blut während intravenöser Narkose mit Ketamin beim Hund.
Anaesthesiologie und Wiederbelebung 69 : 59
- 50) Pettinger W A, Tanaka K, Keeton K (1975)
Renin release, an artifact of anaesthesia and its implications in rats.
Proc. Soc, Exp. Biol. Med. 148 : 625
- 51) Pflüger H (1980)
Liquordrucksteigerung durch intravenös applizierbare Narkosemittel.
Fortschr. Med. 98 : 9
- 52) Podlesch J, Zindler M (1967)
Erste Erfahrungen mit dem Phencyclidinderivat Ketamine einem neuen intravenösen und intramuskulären Narkosemittel.
Anaesthesist 16 : 299
- 53) Riemasch-Becker C, Müller H (1977)
Die Ketamine-Droperidol-Duoanaesthesie bei ophthalmochirurgischen und -diagnostischen Eingriffen im Kindesalter.
Anaesthesist 26 : 391

- 54) Ritzow H (1979)
Stellungnahme zur Arbeit "Erfahrungen mit
Ketamin" von Ch. DRESSLER.
Anaesthesiol. u. Reanimat. 4 : 187
- 55) Rust M, Landauer B, Kolb E (1978)
Stellenwert von Ketamin in der Notfallsituation.
Anaesthesist 27 : 205
- 56) Rust M, Blume N, Kuschnir H (1979)
Elektronystagmographische Untersuchungen zum
Wirkungsende von Ketamine.
Vortrag anlässlich der 8. Tagung Bayrischer Anaesthesisten
in München
- 57) Schaps D (1977)
Leberstoffwechsel der Anaesthetika mit besonderer
Berücksichtigung des Ketanest.
Vortrag anlässlich der Fortbildungsveranstaltung
des BDA, Landesverband Baden-Württemberg, am
11.6.1977 in Stuttgart
- 58) Schaps D, Hauenschild E (1977)
Anwendung von Ketamin bei Lebergeschädigten
Patienten.
Anaesthist 26 : 172
- 59) Schmidt H (1977)
Ketanest in der Kinderanaesthesie.
Vortrag anlässlich der Fortbildungsveranstaltung
des BDA, Landesverband Baden-Württemberg, am
11.6.1977 in Stuttgart
- 60) Singbartl G, Langrehr D, Neuhaus R (1975)
Ketamin- eine herz-kreislauf-stimulierende
Substanz mit direkt cardiodepressiver Eigenwirkung.
Prakt. Anaesth. 10 : 335

- 61) Sinterhauf K, Herzog P, Lommer D (1975)
Beurteilung des circadianen Cortisolrhythmus
an Hand von Dreipunkt-Tagesprofilen des
Cortisols.
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 81 : 1537
- 62) Gung Y F, Frederickson E L, Holtzman S G (1973)
Effects of intravenons anaesthetics on brain
Monoamines in the rat.
Anaesthesiology 39 : 478
- 63) Takeshita H, Okuda Y, Sari A (1972)
The effects of Ketamine on cerebral circulation
and metabolism in man.
Anesthesiology 36 : 69
- 64) Tarnow J (1979)
Nach dem Mittel der Wahl suchen.
SELECTA 37 : 3202
- 65) Tarnow J, Hess W (1978)
Pulmonale Hypertonie und Lungenödem nach Ketamin.
Anaesthesist 27 : 486
- 66) Tarnow J, Heß W, Schmidt D, Eberlein H J (1979)
Narkoseeinleitung bei Patienten mit koronarer
Herzkrankheit: Flunitrazepam, Diazepam, Ketamin,
Fentanyl.
Anaesthesist 28 : 9
- 67) Taylor P A, Rappaport A S (1972)
Further work on the depression of Laryngeal
reflexes during Ketamine anaesthesia.
Br. J. Anaesth. 44 : 1163

- 68) Thorsen T, Gran L (1980)
Ketamine/Diazepam infusion anaesthesia with
special attention to the effect on cerebrospinal
fluid pressure and arterial blood pressure.
Acta anaesth. scand. 24 : 1
- 69) Van der Meer C
Die Diagnostik des Hypothalamus-Hypophysen-
Nebennierenrinden-Systems.
In Schüppli R (Herausgeber): ACTH - eine Standort-
bestimmung für die Praxis. Huber, Bern Stuttgart Wien
1973
- 70) Waxmann K, Shoemaker W C, Lippman M (1980)
Cardiovascular effects of anesthetic induction
with ketamine.
Anesth. Analg. 59 : 355
- 71) Wilson R D, Richey J U, Forestner J E,
Hendrickson M H, Herrin T J, Norman P F (1979)
Cardiovascular effects of drip ketamine.
Anaesthesiology 51 : 35

Dankwort

=====

IX) Dankwort:

Ich möchte mich für die vielfältige Hilfe bedanken, die mir bei der Erstellung dieser Arbeit gewährt wurde.

Für die Überlassung des Themas, die Übernahme des 1. Gutachtens sowie besonders für die freundliche, stets hilfsbereite Betreuung danke ich Herrn Priv.-Doz. Dr. med. habil. Walied Abdulla.

Herrn Prof. Dr. med. Rudolf Frey gebührt Dank für die Übernahme des 2. Gutachtens.

Für die Bestimmung der biochemischen Parameter danke ich Herrn Prof. Dr. med. Uwe Cordes sowie Herrn Dr. phil. nat. Ulrich Krause.

Herrn Prof. Dr. med. Jürgen Gärtner danke ich für die Gewährung der Untersuchung in der Augenklinik.

Mein Dank für die statistische Beratung gilt Frau Dipl.-Math. Margarete Budenz (Institut für Med. Statistik und Dokumentation, Leiter: Prof. Dr. med. J. Michaelis).

Lebenslauf

=====

X) Lebenslauf:

Am 13.9.1956 wurde ich als Sohn des Landwirts Otto Eckhardt und seiner Ehefrau Maria Eckhardt, geborene Berberich, in Martinshöhe Kreis Kaiserslautern geboren.

Nach dem Besuch der Volksschule (vom August 1963 bis Juli 1976) in Martinshöhe wechselte ich ans Staatlich-naturwissenschaftlich-neusprachliche Gymnasium Landstuhl, wo ich im April 1976 die Reifeprüfung ablegte.

Am 1.7. des gleichen Jahres wurde ich zur Bundeswehr nach Montabaur eingezogen. Nach Absolvierung der Grundausbildung erfolgte am 16.8.1976 die Versetzung nach Kusel; dort war ich im Sanitätsdienst eingesetzt.

Zum Medizinstudium wurde ich am 16. April 1977 vorzeitig entlassen. Seither studiere ich in Mainz Humanmedizin, legte am 20.3.1979 die ärztliche Vorprüfung und am 20.3.1980 den 1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung ab.



